

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 380

**LES GLOMERULONEPHRITES EXTRA-MEMBRANEUSES
DE L'ENFANT
(A PROPOS DE 17 OBSERVATIONS).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 18 Octobre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame Aline ROUSSON née DULAC

le 1^{er} Avril 1950

à DONAUESCHINGEN (Allemagne)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554211_0027

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N°

**LES GLOMERULONEPHRITES EXTRA-MEMBRANEUSES
DE L'ENFANT
(A PROPOS DE 17 OBSERVATIONS).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 18 Octobre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame Aline ROUSSON née DULAC

le 1^{er} Avril 1950

à DONAUESCHINGEN (Allemagne)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1975 - 76

LES GLOMERULOPATHIES EXTRA-MEMBRANEUSES
DE L'ENFANT
(A PROPOS DE 17 OBSERVATIONS)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 18 Octobre 1975
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame Aline ROUSSON née DULAC

le 1^{er} Avril 1980

à DONAUESCHINGEN (Allemagne)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. Salle

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNE

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. des Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEUR TITULAIRES

Mrs	AIMARD Gilbert	Neurologie
	BRAILLON Georges	Anatomie
	COLOMB Daniel	Dermatologie
	GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
	LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
	LOUISOT Pierre	Biochimie Générale et Médicale
	MAYER Marcel	Cancérologie
	MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
	NORMAND Jean	Cardiologie
	NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
	PINET Armand	Gynécologie Obstétrique
	PINET Edouard	Radiologie
	ROBERT Jacques	Génétique Médicale
	SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
	TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
	VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'App. Digestif

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs	BOUVIER Maurice	Rhumatologie
	GILLY Robert	Pédiatrie
	LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
	MORET Robert	Biophysique
	PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
	VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie
	TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
	TETE Roger	Médecine Interne

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs	ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
	BERARD Philippe	Chirurgie générale
	BERTRAND Jean Louis	Maladie Infectieuses
	CABANAC Michel	Physiologie
	CHAMPSAUR Gérard	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
	CROISILLE Marc	Radiologie
	DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
	DUBOIS Paul	Histologie
	DUCLAUX Roland	Physiologie
	HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
	JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
	JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
	LAIR Jacques	Stomatologie
	LEVRAT Roger	Médecine Interne
	LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
	MICHEL Albert	Anesthésiologie
	PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
	REBOUILLAT Jean-Pierre	Néphrologie
	RICHARD Michel	Biochimie Générale et Médicale
	ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
	THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
	TOUBOUL Paul	Cardiologie
	TREPPON Christian	Hépto-Gastro-Entérologie
	TRILLET Marc	Neurologie

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur P. LARBE

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. GILLY

Monsieur le Professeur B. FRANCOIS

Monsieur le Professeur P. GUIBALO

à mes parents
qui m'ont donné le goût et les moyens d'accomplir ces études

à Bernard
première acquisition de l'internat, dont il a certainement modifié
le cours, avec malgré tout, toute mon affection

à Diane et à Christophe

à mes frères avec tous mes encouragements

à ma soeur

à toute ma famille

à mes amis

à Mademoiselle F. JEANNOT qui a diligemment travaillé à la mise en page de ce travail.

à notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Nous avons été conquise, au cours d'un semestre passé dans son service, par la richesse de son enseignement et la grande clarté de ses idées ainsi que par son accueil toujours chaleureux et sa bonne humeur communicative.

Nous le remercions vivement de nous avoir confié ce travail, en espérant que nous ne le décevrons pas.

à nos Juges,

Monsieur le Professeur R. GILLY

Un semestre d'externat passé dans son service devait décider de notre orientation vers la Pédiatrie. L'internat nous a permis de continuer à profiter de son enseignement dans un service que nous aimons bien.

Monsieur le Professeur B. FRANCOIS

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son élève, mais nous le remercions d'avoir accepté avec enthousiasme de juger ce travail.

Monsieur le Professeur P. GUIBAUD

Nous lui sommes reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

à Madame le Docteur GILLY

Nous avons eu le plaisir de faire sa connaissance à l'occasion de cette thèse. Elle nous a consacré avec bienveillance un peu de son temps. Ses précisions et ses explications nous ont bien aidé dans la rédaction de ce travail. Nous l'en remercions.

à Madame le Docteur BOUVIER

Nous avons remarqué l'intérêt qu'elle a porté à notre sujet et l'enthousiasme avec lequel elle nous a parlé de l'immunofluorescence.

à Madame le Docteur S. COLON

Elle nous a réservé un excellent accueil et nous la remercions de s'être occupée de faire techniquer les coupes de microscopie électronique puis de nous les avoir interprêtées avec clarté.

à nos maîtres dans les hôpitaux,

Externat :

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU
Monsieur le Professeur A. BEL
Monsieur le Docteur A. TOURNIAIRE
Monsieur le Professeur J. BRUN
Monsieur le Professeur P. GIRARD
Monsieur le Professeur R. GILLY

Internat :

Monsieur le Professeur F. FREYCON
Monsieur le Professeur R. GILLY
Monsieur le Docteur C. BERAUD
Monsieur le Professeur A. BERTOYE
Monsieur le Professeur F. LARBRE
Monsieur le Professeur R. FRANÇOIS
Monsieur le Professeur M. JEUNE
Monsieur le Docteur C. KOHLER

TABLE DES MATIERES

-----■

INTRODUCTION	page 1
Chapitre I :	
- MATERIEL ET METHODES	page 3
- LES OBSERVATIONS	page 5
Chapitre II :	
- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE .	page 33
Chapitre III :	
- ETUDE CLINIQUE - EVOLUTION ...	page 39
Chapitre IV :	
- TRAITEMENT	page 46
Chapitre V :	
- ETIOLOGIES - PATHOGENIE	page 54
CONCLUSIONS	page 60
BIBLIOGRAPHIE	page 62

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La glomérulonéphrite extra-membraneuse encore dite glomérulite ou glomérulopathie extra-membraneuse (nous utiliserons l'abréviation G.E.M.) pour les auteurs français, glomérulonéphrite péri-membraneuse pour les auteurs allemands, membranous glomerulonephritis (M.G.N.) pour les auteurs anglo-saxons est une néphropathie glomérulaire actuellement bien connue sur le plan de l'histologie et de l'immunofluorescence mais qui pose encore des problèmes sur le plan du pronostic à long terme, des indications thérapeutiques et de la pathogénie.

La G.E.M. fut initialement décrite comme étant la lésion caractéristique du syndrome néphrotique de l'adulte (15 - 46 - 100) puis les séries publiées chez l'enfant ont du faire réviser cette conception en montrant que son incidence était loin d'être négligeable parmi les glomérulopathies non spécifiques de l'enfant.

- BELL en 1951 (15) décrit d'abord la G.E.M. comme l'association d'un syndrome néphrotique et de l'épaississement de la paroi des capillaires glomérulaires du rein, sans prolifération mésangiale. Il cite deux enfants présentant un syndrome néphrotique et décédés de péritonite avec de telles lésions histologiques.
- CHAN et TSAO en 1966 (29) rapportent 9 cas de G.E.M. détectés parmi 90 biopsies rénales, chez des enfants porteurs d'une protéinurie chronique.
- En 1970, une étude internationale sur les maladies rénales de l'enfant réunit deux cas de G.E.M. sur 127 biopsies pour syndrome néphrotique (31).
- OLBING et Coll. en 1973 rapportent une série de 9 cas de G.E.M. idiopathiques chez l'enfant (94).
- HABIB et Coll. en 1973 publient une importante série de 50 cas de G.E.M. chez l'enfant parmi 406 biopsies rénales pour syndrome néphrotique (63).
- LIBIT et Coll. en 1976 citent 10 cas de G.E.M. chez l'enfant diagnostiqués sur une période de 11 ans au département de Pédiatrie de l'Université du Minnesota (86).
- ROW et CAMERON en 1976 font une revue des cas publiés de 1966 à 1974, totalisant 435 adultes et 82 enfants (107).

- Enfin dans l'étude rétrospective d'EHRENREICH en 1976 portant sur 167 cas, il existe 12 enfants (50).

Mais, s'il existe actuellement plus de 800 cas rapportés chez l'adulte, la plupart des cas rapportés chez l'enfant, en dehors de la série de HABIB qui sera notre principale référence, les autres cas le sont dans les séries d'adulte ce qui rend difficile l'analyse de la G.E.M. de l'enfant.

Nous rapportons ici une série de 17 G.E.M. diagnostiquées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'Hôpital Debrousse et provenant d'enfants suivis dans le service de Pédiatrie du Professeur LARBRE à l'Hôpital Debrousse entre 1965 et 1979.

CHAPITRE I

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Nous avons retenu 17 observations d'enfants suivis de 1 à 14 ans dans le service du Professeur LARBRE. Tous ces enfants ont eu une biopsie rénale étudiée au laboratoire d'anatomopathologie de l'Hôpital Debrousse. La biopsie a été pratiquée le plus souvent par voie transcutanée à l'aiguille après U.I.V. de repérage, trois fois par voie chirurgicale (une fois après échec de la P.B.R. à l'aiguille, deux autres fois en raison du jeune âge) Trois enfants sur 17 ont eu deux biopsies.

Toutes ces biopsies ont été examinées en microscopie optique et 12 biopsies sur 20 ont été étudiées en immunofluorescence, une biopsie a été étudiée en microscopie électronique.

Le fragment destiné à la microscopie optique a été fixé dans le liquide de Dubosq-Brazil pendant 12 à 24 heures. Les colorations qui ont été pratiquées sont les colorations standard : l'hématoxyline, éosine, safran (H.E.S.), l'acide périodique Schiff (P.A.S.) et le trichrome de Masson au vert Lumière, complétées par une imprégnation argentique selon la méthode de Wilder.

Les coupes de microscopie optique ont été interprétées par Madame le Docteur GILLY selon la classification des néphropathies glomérulaires de R. HABIB (64) avec comme critères de diagnostic que nous rappelons brièvement :

- absence de prolifération cellulaire
- aspect empâté des glomérules sur les colorations usuelles avec épaississement régulier et diffus de la paroi des capillaires glomérulaires
- aspect hérissé de la paroi avec les colorations argentiques dû à la présence de dépôts mal limités colorés en bistre, alternant avec des dépôts colorés en noir, très argyrophiles, comme la membrane basale donnant l'aspect caractéristique en massues ou spicules et situés perpendiculairement à la membrane basale, régulièrement répartis le long des anses capillaires.

Le fragment destiné à l'immunofluorescence est entouré d'une petite feuille de parafilm, placé dans un tube de polypropylène et immédiatement plongé dans l'azote liquide pendant une dizaine de minutes, puis stocké au congélateur à -40°. Les blocs sont ensuite découpés au cryostat en une vingtaine de coupes qui sont ensuite marquées avec des immuns sérums conjugués à la fluorescéine.

Les sérums utilisés sont des immuns sérums monospécifiques de lapin marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine du Laboratoire Behring et dilués au moment de l'emploi en tampon phosphate au 1/30e. Les immuns sérums testés sont dans tous les cas les sérums anti-Ig G, anti-Ig A, anti-Ig M et C.3, dans tous les cas sauf un le sérum anti-fibrinogène, dans 6 cas les fractions du complément anti-C.1 q et anti-C.4 et dans 4 cas les sérums anti-chaînes légères λ et κ .

Pour chaque immun sérum, 2 ou 3 lames sont étudiées plus une lame témoin pour juger de la fluorescence spontanée. La lecture et l'interprétation des lames ont été faites par Madame le Docteur R. BOUVIER au microscope orthoplan (Leitz). Les résultats sont exprimés en positif ou négatif et la quantification des positifs varie de 1 à 3 croix selon l'importance de la fixation des conjugués.

Les délais étant très variables entre le début de la maladie et la biopsie, de trois semaines à plusieurs années, nous avons retenu arbitrairement les symptômes cliniques et biologiques présents au moment de la biopsie pour rendre possible l'analyse.

Nous avons pris comme définition du syndrome néphrotique l'association d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/jour et d'une protidémie inférieure à 60 g/l avec albuminémie inférieure à 30 g/l et élévation des α 2-globulines à l'électrophorèse des protéines sanguines, qu'il y ait ou non présence d'œdèmes et augmentation des lipides.

L'hématurie microscopique a été retenue lorsque le compte d'Addis montrait plus de 10 000 G.R./mn.

Tous les malades ont eu une immuno-électrophorèse des protéines urinaires pour juger de la sélectivité de la protéinurie.

Les fonctions rénales ont été évaluées sur le taux d'urée sanguine, éventuellement de la créatinine, les clearances glomérulaires de l'inuline, parfois de la créatinine et le pouvoir de concentration des urines.

L'amélioration clinique a été définie comme la disparition du syndrome néphrotique avec persistance d'une protéinurie permanente modérée et conservation de fonctions rénales normales ; la rémission est définie comme la disparition totale de la protéinurie et de l'hématurie avec des fonctions rénales normales.

BRI. Jean-Claude - né le : 8 avril 1958

Pas d'antécédents particuliers en dehors de quelques rhinopharyngites.

Syndrome néphrotique clinique et biologique, sans hématurie, ayant débuté en octobre 1965, à l'âge de 7 ans et demi, sans facteur déclenchant et motivant un traitement corticoïde qui doit être arrêté en mars 1966, en raison d'un syndrome cushingoïde, malgré la persistance des signes biologiques.

Hospitalisation en avril 1966

- T.A. : 11,5/8
- protéinurie entre 2,50 g et 7 g par 24 heures, très sélective
- syndrome néphrotique franc
- Addis normal
- clearance de la créatinine : 117 ml/mn/1,73 m²
- P.B.R. : le 25 avril 1966
 - Microscopie optique
 - 50 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse

Essai d'un traitement par le chloraminophène d'avril à septembre 1966, associé à une corticothérapie modérée (0,5 mg/kg) sans effet sur la protéinurie.

Apparition d'une hématurie microscopique en septembre 1966 : 62 300 G.R./mm au compte d'Addis.

Reprise d'une corticothérapie à pleines doses de septembre 1966 à octobre 1967 (protéinurie à 0,60 g par 24 heures, moyennement sélective).

Rémission de janvier 1968 à septembre 1968 (albuminurie nulle - Addis normal).

Réapparition d'une protéinurie oscillant entre 0,20 et 1,50 g par 24 heures puis d'un syndrome néphrotique biologique en janvier 1971.

Essai d'INDOCID de janvier à avril 1971 sans modification de la protéinurie.

Hospitalisation en avril 1971 (13 ans)

- T.A. à 11,5/7
- puberté faite
- protéinurie 1,50 g/24 heures, moyennement sélective
- syndrome néphrotique biologique
- Addis normal
- P.B.R. : le 20 avril 1971
 - Microscopie optique
 - 15 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse avec des dépôts plus gros et plus confluent que lors de la première biopsie. Quelques lésions tubulaires éparses constituées par des tubes à vitrée un peu épaissie.

Abstention thérapeutique jusqu'en janvier 1973 où l'on note une augmentation de la protéinurie atteignant 5 à 6 g par 24 heures. Nouvel essai d'INDOCID pendant deux mois sans modification notable de la protéinurie.

Traitement immunosuppresseur par l'ENDOXAN (150 mg/jour) du 11 avril au 26 mai 1973, avec passage de la protéinurie de 5 g à 2,50 g/24 heures.

Plus de traitement depuis juin 1973.

Plus d'épisodes d'oedèmes depuis mai 1974.

Protéinurie variable entre 1,50 g et 5 g par 24 heures sans syndrome néphrotique.

Addis toujours normal.

Bilan fonctionnel rénal en août 1977.

Clearance inuline 130 ml/mn/1,73 m²

concentration 1 032 (densité)

urée : 0,28 g/l

T.A. : 13/8

Les cellules L.E., les anticorps anti-nucléaires et anti-D.N.A. ont été recherchés en 1966, 1969 et 1973 et sont toujours restés négatifs. Complément 46 unités.

Revu pour la dernière fois en décembre 1978.

T.A. : 13/8

Protéinurie : 0,50 g/24 heures.

En résumé :

G.E.M. ayant débuté par un syndrome néphrotique clinique et biologique à l'âge de 7 ans et demi et qui présente après 13 ans d'évolution une protéinurie persistante modérée variable et des fonctions rénales normales.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une hématurie microscopique transitoire après un an d'évolution, une rémission de 9 mois après corticothérapie prolongée 1 an, après 2 ans d'évolution, les autres traitements essayés (chloramphène, INDOCID, ENDOXAN) n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité. Pas de nouvelle réapparition du syndrome néphrotique depuis 4 ans. Deux biopsies à 5 ans d'intervalle étudiées en microscopie optique ont montré une progression des lésions histologiques malgré l'amélioration clinique.

PO. Marie-Georges - née le 21 juillet 1957

Antécédents : oxygénothérapie à la naissance, débilité légère et obésité.

Découverte d'une albuminurie sans hématurie au décours d'une angine en novembre 1967 à l'âge de 10 ans. L'albuminurie est retrouvée à plusieurs contrôles en septembre 1968, juin 1969.

Hospitalisation en juillet 1969

- Obésité - 160 cm - 61,700 kg
- T.A. : 12,5/7
- Protéinurie variable entre 1,20 et 3 g/24 heures, pratiquement sélective
- Syndrome néphrotique biologique
- Addis normal
- Urée : 0,28 g/l - complément : 45 unités
- Cellules L.E. : négatif
- Anticorps anti-nucléaires à 1/64 - aspect réticulé
- P.B.R. : le 22 juillet 1969
 - Microscopie optique
 - 9 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse avec lésions importantes : dépôts très abondants et fusionnés sans aspect de massue. Très discrète réaction épithéliale.

Essai de traitement au chloraminophène d'août 1969 à mars 1970 :

- 5 comprimés pendant 2 mois
- 3 comprimés pendant 6 mois

En mars 1970, échec du chloraminophène :

- protéinurie entre 6 et 15 g par 24 heures
- syndrome néphrotique biologique
- abstention thérapeutique.

Depuis, persistance d'une albuminurie variable entre 1 et 3 g par 24 heures. Disparition du syndrome néphrotique depuis mars 1971. Jamais d'hématurie observée.

Revue pour la dernière fois en mars 1978 : hospitalisation au C.H.R. de BASTIA pour malaise :

- T.A. normale
- protéinurie : 3g/24 heures
- pas de syndrome néphrotique
- créatinine sanguine : 5 mg/l

En résumé :

G.E.M. ayant débuté à l'âge de 10 ans par une albuminurie découverte après une angine et qui présente, après 11 ans, d'évolution une protéinurie permanente sans insuffisance rénale, ni H.T.A. Le syndrome néphrotique biologique a disparu après un an d'évolution. Il n'y a pas eu d'hématurie. Echec du chloraminophène.

CHE. Martine - née le 14 septembre 1959

Pas d'antécédent particulier.

Découverte pour la première fois d'une protéinurie à 1,10 g/l en février 1971 à la suite d'une angine, protéinurie qui est trouvée négative à l'examen fait un mois plus tard, puis aux contrôles successifs tous les 3 mois jusqu'en janvier 1972: Protéinurie à 0,30 g/l.

Février 1972 : angine fébrile
- protéinurie à 2,80 g/l
- Addis : 8 600 G.R./mn

Hospitalisation en février 1972

- T.A. à 11,5/8
- éruption eczématiforme sur le visage
- protéinurie à 4 g/24 heures, peu sélective
- syndrome néphrotique franc
- Addis . 1 fois normal
 . 1 fois à 13 860 G.R./mn
- cellules L.E. et anticorps anti-nucléaires : négatifs
- urée : 0,28 g/l
- concentration normale - 1031 (densité) - 855 (osmolarité)
- complément normal
- P.B.R. le 7 mars 1972
 - microscopie optique
 - 22 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse
 - Immunofluorescence :
 - . importants dépôts d'Ig G
 - . Ig M en quantité modérée
 - . pas d'Ig A
 - . traces de C.3
 - . localisation extra-membraneuse des dépôts.

Traitement par la CARYOLYSINE : 40 mg en 10 injections du 11 au 31 mars.

Protéinurie sans modification oscillant entre 2,50 et 4 g/24 h.

Sort du service le 4 avril avec un traitement de chloraminophène : 4 comprimés par jour prévu pour 3 mois.

L'enfant est ensuite perdu de vue par notre service.

Elle est revue par son médecin à notre demande en novembre 1978 :

- âgée de 18 ans
- vient d'avoir une grossesse sans problème avec accouchement normal d'un enfant pesant 3 600 g. Albuminurie à 0 pendant toute la grossesse. T.A. normale.
- A l'examen :
 - . T.A. : 12/8
 - . protéinurie : 0
 - . Addis normal
 - . pas de syndrome néphrotique
 - . urée : 0,21 g/l - créatinine 7 mg/l

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse ayant débuté à l'âge de 12 ans et demi et présentant au moment de la biopsie un syndrome néphrotique et une hématurie microscopique.

Echec immédiat de la CARYOLISINE.

Rémission complète depuis au moins un an. Une grossesse et un accouchement normaux en 1978, alors que la malade était en rémission.

VAL. Adolpho - né le 31 octobre 1965

Pas d'antécédents notables en dehors d'angines à répétition ayant motivé une amygdalectomie.

Découverte d'une protéinurie à l'occasion d'une analyse d'urine systématique avant une vaccination en février 1972.

Hospitalisation en février 1972

- oedème des paupières avec discret godet pré tibial
- T.A. à 14,5/8,5
- protéinurie entre 2 et 3 g par 24 heures, non sélective
- syndrome néphrotique franc
- hématurie microscopique entre 10 000 et 50 000 G.R./mn
- urée : 0,30 g/l
- complément normal
- P.B.R. le 2 mars 1972
 - microscopie optique
 - 24 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse typique
 - Immunofluorescence :
 - . importants dépôts d'Ig G
 - . traces d'Ig M
 - . absence d'Ig A
 - . dépôts modérés de C.3
 - . localisation typiquement extra-membraneuse des dépôts

L'enfant est mis à un traitement de CARYOLYSINE : 19,5 mg en 10 injections du 13 mars au 3 avril 1972 (protéinurie identique autour de 2 g par 24 heures).

Relai par corticothérapie : 0,5 mg/kg et chloraminophène : 2 comprimés par jour d'avril à juillet.

En juillet 1972 :

- T.A. à 13,5/8
- protéinurie identique de 1 à 3 g par 24 heures
- syndrome néphrotique franc
- hématurie microscopique 100 000 G.R./mn à l'Addis.

Arrêt de tout traitement.

Malheureusement l'enfant n'a pas été revu depuis juillet 1972 et nous n'avons pu obtenir de nouvelles de l'évolution ultérieure.

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse découverte lors d'un examen systématique à l'âge de 6 ans et demi avec initialement syndrome néphrotique franc, hématurie microscopique nette et H.T.A.. Echec d'un traitement par la CARYOLYSINE puis de l'association corticoïde-chloraminophène.

Evolution à long terme non précisée.

BER. Patrick - né le 25 janvier 1964

Prématurité 36 semaines, sans problème.

Hospitalisation à l'âge de un an pour deshydratation, convulsion et pneumopathie.

Grosses amygdales. Facies adénoïdien.

Découverte en janvier 1967, lors d'une analyse d'urine systématique avant une vaccination, d'une albuminurie à 4 g par litre.

Hospitalisation en mars 1967

- T.A. à 9,5/5

- protéinurie à 2,80 g par 24 heures, moyennement sélective
- syndrome néphrotique franc avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie - complément normal

- hématurie microscopique : 63 000 G.R./mn et
30 000 G.R./mn

et même macroscopique le 18 mars 1967

- urée : 0,21 g/l

- clearance créatinine : 97 ml/mn/1,73 m²

- P.B.R. le 29 mars 1967

microscopie optique

25 glomérules

Hypercellularité modérée avec hyalinose inter-capillaire.

Membranes basales épaissies avec un aspect de G.E.M.

sur les colorations standard, mais un seul glomérule identifiable au Wilder que l'on repère difficilement avec quelques spicules.

L'enfant est mis au CORTANCYL : 2 mg/kg/jour pendant 4 mois ; protéinurie légèrement diminuée : 0,50 g par 24 heures, hématurie microscopique persistante, disparition du syndrome néphrotique en octobre 1967 (INDOCID d'août à octobre 1967).

Rehospitalisation en mars 1968

- T.A. à 10,5/5

- protéinurie : 1,40 g/l, moyennement sélective

- hématurie microscopique : 20 000 G.R./mn

- pas de syndrome néphrotique

- urée : 0,30 g/l

- P.B.R. le 3 avril 1968

microscopie optique

16 glomérules

Pas d'hypercellularité. Quelques dépôts visibles, avec la coloration de Wilder un peu plus apparents mais de même intensité que sur la première biopsie.

Abstention thérapeutique.

Revu en octobre 1969

- protéinurie persistante entre 0,50 et 1,50 g/24 heures

- T.A. normale à 9,5

- urée : 0,28 g/l

- pas d'hématurie depuis septembre 1968

- pas de syndrome néphrotique

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse découverte lors d'un examen systématique avant une vaccination à l'âge de 3 ans, avec initialement syndrome néphrotique franc et hématurie microscopique.

Disparition du syndrome néphrotique en 6 mois, après un traitement corticoïde relayé par INDOCID.

Evolution ultérieure inconnue.

MOR. Jean-Pierre - né le 18 août 1959

Pas d'antécédent particulier.

Découverte d'une protéinurie à 0,90 g/litre lors d'un examen d'urines motivé par une asthénie isolée en août 1972.

Persistance de la protéinurie (2,50 g/l) et hématurie microscopique en septembre.

Hospitalisation en septembre 1972

- T.A. à 11,5/7
- caries dentaires
- protéinurie entre 2 et 5 g par 24 heures, moyennement sélective
- hématurie microscopique entre 50 et 200 000 G.R./mn au compte d'Addis
- pas de syndrome néphrotique
- fonctions rénales normales (inuline, concentration)
- complément : 32 unités
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires et anti-D.N.A. : négatif
- P.B.R. le 22 septembre 1972
 - microscopie optique
 - 12 glomérules
 - Hyalinose intercapillaire à disposition un peu irrégulière. Quelques membranes basales semblent localement épaissies. Quelques lésions tubulaires avec épaississement des vitrées. Absence de glomérule sur le Wilder.
 - Conclusion :
 - Hyalinose segmentaire et focale.

Nouvelle hospitalisation en mars 1974

Depuis septembre 1972, protéinurie persistante entre 1,50 g et 2,50 g par 24 heures avec hématurie.

Mars 1974 :

- T.A. à 11/7
- protéinurie entre 1 et 3 g par 24 heures, moyennement sélective
- pas de syndrome néphrotique
- Addis normal
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires et anti-D.N.A. : négatif
- fonctions rénales normales (insuline - P.A.H.)
- complément : 39 unités
- C.3 : 110 - C.4 : 36
- P.B.R. le 9 avril 1974
 - microscopie optique
 - 7 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse. Pas de comparaison possible avec la 1ère biopsie en l'absence de Wilder.
 - Immunofluorescence :
 - . dépôts granuleux importants d'Ig G et de complément
 - . pas d'Ig A, ni d'Ig M

Pas de traitement.

Revu par son médecin en novembre 1978

Depuis 1974, protéinurie persistante entre 1 et 2 g/l sans hématurie. T.A. normale.

Novembre 1978 :

- protéinurie : 3,60 g/l
- Addis normal
- urée : 0,26 g/l
- créatinine sanguine : 8,3 mg/l

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse ayant débuté à l'âge de 13 ans en l'absence d'antécédent particulier avec protéinurie et hématurie microscopique, sans syndrome néphrotique et qui présente après 6 ans d'évolution, une protéinurie persistante sans hématurie ni insuffisance rénale, en l'absence de tout traitement.

BOU. Claudine - née le 18 août 1957

Pas d'antécédent particulier.

Oedèmes des membres inférieurs et des paupières en juillet 1972 qui rétrocedent spontanément en 3 ou 4 jours. Réapparition des oedèmes fin août. Découverte d'une protéinurie à 5 g/l et d'une hématurie microscopique.

Hospitalisation en octobre 1972

- disparition des oedèmes (après repos plus perfusion d'alb.)
- T.A. à 11,5/8
- nombreuses caries dentaires
- protéinurie massive entre 3 et 7 g par 24 heures, moyennement sélective
- syndrome néphrotique franc avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie
- hématurie microscopique : 20 à 50 000 G.R./mn à l'Addis
- complément : 37 unités
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires et anti-D.N.A.: négatif
- P.B.R. le 18 octobre 1972
 - microscopie optique
 - 7 glomérules
 - mauvaise qualité
 - Aspect très évocateur d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse.
 - Immunofluorescence :
 - . très importants dépôts d'Ig G le long des membranes basales
 - . pas d'Ig A, ni d'Ig M
 - . traces de complément de même topographie

Départ du service le 20 octobre 1972 avec traitement par le chloraminophène : 3 comprimés par jour pour 6 mois.

Revu en consultation en décembre 1974

- échec du chloraminophène : protéinurie à 15 g par 24 heures en décembre 1972
- corticothérapie à pleines doses de janvier 1973 à juin 1973 qui doit être arrêtée en raison de vergetures importantes
- diminution et même disparition de la protéinurie sous traitement.

Hospitalisation en décembre 1974 pour oedèmes avec syndrome néphrotique et protéinurie massive à 35 g/l.

Revu en consultation en juillet 1976

- corticothérapie de janvier à juin 1975 avec disparition passagère de la protéinurie puis réapparition progressive
- Juillet 1976 :
 - protéinurie à 5 g/24 heures
 - T.A. : 12/7
 - vergetures très importantes
 - syndrome néphrotique
 - cellules L.E., anticorps anti-nucléaires : négatif

Indication de traitement symptomatique.

Revu par son médecin en janvier 1979

De juillet 1976 à janvier 1978 : protéinurie persistante entre 2 et 3 g par 24 heures.

Janvier 1979 :

- protéinurie 0,5 à 1 g par 24 heures, peu sélective
- T.A. à 11
- importantes vergetures
- Addis normal
- urée : 0,25 g/l
- créatinine sanguine : 9,7 mg/l
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires anti-D.N.A. : négatif

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse ayant débuté à l'âge de 15 ans par un syndrome oedémateux avec syndrome néphrotique et hématurie microscopique.

Echec du chloraminophène, mais à deux reprises disparition de la protéinurie pendant quelques mois, après traitement corticoïde prolongé (6mois) à fortes doses.

Actuellement, après 6 ans d'évolution : protéinurie modérée, sans syndrome néphrotique, ni hématurie.

FRA. Patricia - née le 3 juillet 1959

Antécédents d'albuminurie chez la mère, d'origine non précisée.
Otites et rhinopharyngites fréquentes en bas âge.

En 1965, hospitalisation à l'hôpital des Enfants Malades à Paris pour un syndrome néphrotique traité par les corticoïdes pendant un an.

De 1965 à 1972, la protéinurie est négative ou à l'état de traces lors de rares contrôles.

En mai 1972, lors d'un contrôle des urines fait en raison de l'apparition d'oedèmes des paupières le matin, la protéinurie est trouvée à 1,50 g/l avec un syndrome néphrotique (protéines sériques à 40 g/l, 2-globulines à 24 %). L'enfant est mise à un traitement corticoïde pendant un mois (2 mg/kg) avec disparition de la protéinurie.

En juin 1973, un contrôle de la protéinurie lors d'une hospitalisation pour epistaxis montre une protéinurie à 9 g/l avec un syndrome néphrotique biologique.

Hospitalisation en juin 1973

- discrets oedèmes des paupières
- T.A. à 10,5/7
- protéinurie variant entre 2 et 3 g/24 h, peu sélective
- compte d'Addis normal
- syndrome néphrotique biologique
- complément : 31 unités - C.3 : 145 mg - C.4 : 39 mg
- urée : 0,30 g/l
- créatinine sanguine à 10 mg/l
- clearance de la créatinine abaissée : 88 ml/mn/1,73 m²
60 ml/mn/1,73 m²
- cellules L.E. - anticorps anti-nucléaires, anti-D.N.A.: négatif
- P.B.R. le 21 juin 1973

microscopie optique

18 glomérules

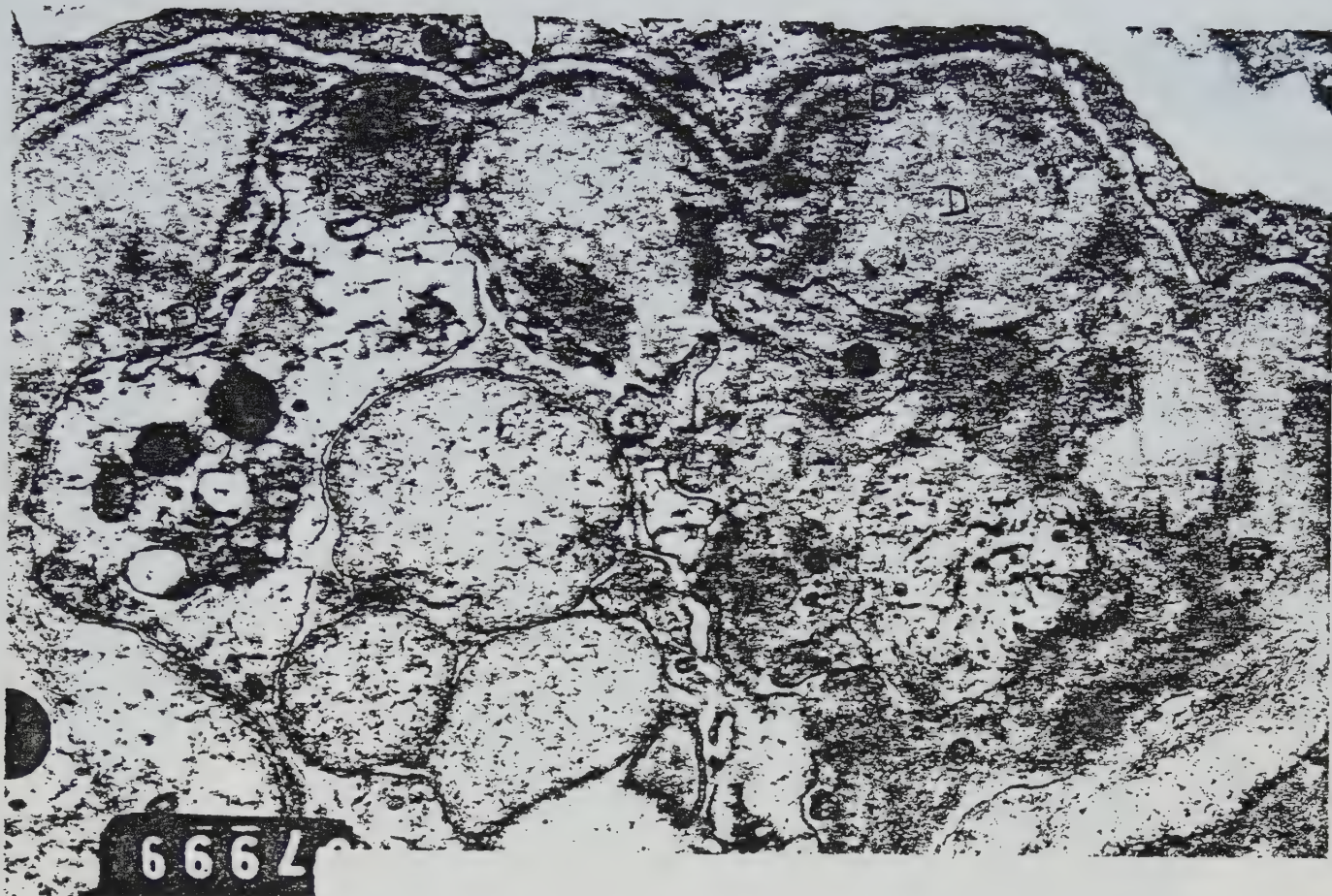
Glomérulonéphrite extra-membraneuse typique

Immunofluorescence :

. pas de glomérules

Microscopie électronique : Laboratoire d'anatomopathologie du Pavillon P (Hôpital Edouard-Herriot) Service du Professeur TRAEGER. Interprétation Mme le Docteur S. COLON.
Biopsie AX. 229

- . technique : le fragment a été fixé dans la glutaraldehyde et à l'acide osmique. Les colorations utilisées ont été l'acétate d'Uranyl et le citrate de plomb.
- . interprétation :
l'examen en microscopie électronique montre la présence de dépôts sur le versant épithélial de la membrane basale, de façon diffuse. Ces dépôts sont assez volumineux et finement granuleux. Ils sont séparés les uns des autres par



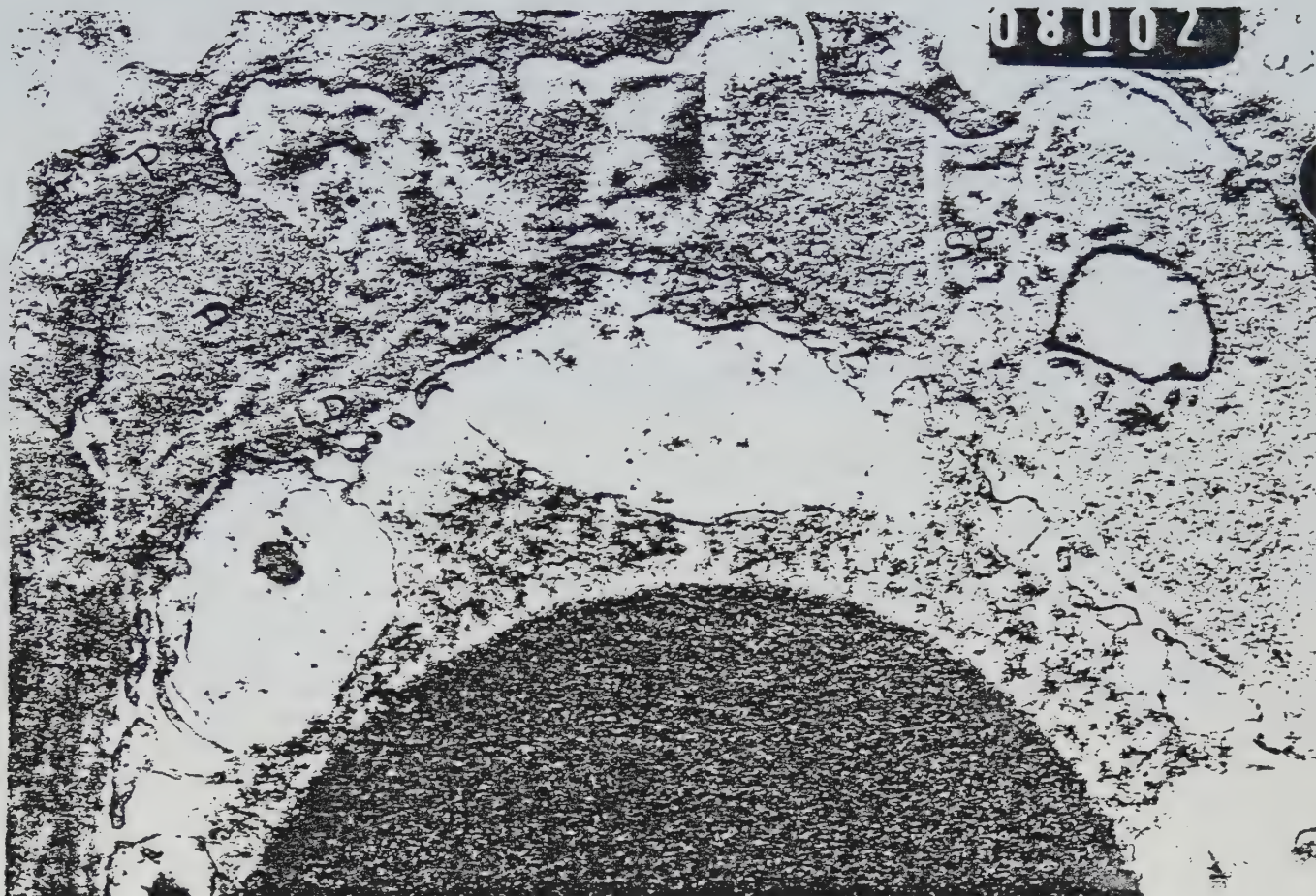
Microscopie électronique

Laboratoire d'Anatomo-Pathologie
Service du Professeur TRAEGER

Grossissement : 13 000

Ce cliché montre des dépôts (D) de densité variable où les zones denses, comme la lamina densa (LD), alternent avec des zones clarifiées au centre des dépôts. Ces dépôts sont séparés par des spicules (SP) ayant la même densité que la lamina densa. On remarque la fusion des pieds des podocytes (P).

Les dépôts sont totalement encerclés par les prolongements de la membrane basale qui forment un aspect de néobasale.



Microscopie électronique

Laboratoire d'Anatomo-Pathologie
Service du Professeur TRAEGER

Grossissement : 48 000

Sur ce cliché on remarque des dépôts (D) extra-membraneux, en dehors de la lamina densa (LD) de densité inhomogène, d'aspect granuleux, séparés par des spicules (SP) ayant la densité de la lamina - densa et semblant s'en détacher. Egaleme nt fusion des pieds des podocytes (P).

des prolongements de la membrane basale rectilignes ou plus tortueux, entourant parfois totalement les dépôts. Ceux-ci sont alors clarifiés. En périphérie des anses, les modifications de la membrane basale sont considérables avec non seulement les aspects en chaînettes réalisés par la formation d'une néobasale et la clarification des dépôts, mais aussi avec des aspects réticulés englobant des dépôts de densité variable et des débris cytoplasmiques, éventuellement organites cellulaires. Il n'y a pas de prolifération cellulaire à proprement parler. La lamina fenestrata des cellules endothéliales est parfois remplacée par une bande de cytoplasme continue. Il y a fusion fréquente des pieds des podocytes qui présentent des signes d'activité cellulaire intense. Il s'agit donc d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse stade II et III.

L'enfant est remise au corticoïde à 2 mg/kg/jur sans efficacité immédiate sur la protéinurie. Elle quitte le service en juillet 1973 et est ensuite perdue de vue.

Elle est revue en consultation en septembre 1978 au Centre Hospitalier de Pontoise, à l'âge de 19 ans :

- la T.A. est normale
- la protéinurie persiste à 3,20 g/24 h sans syndrome néphrotique clinique, ni biologique
- l'urée est à 0,28 g/l
- la créatinine sanguine à 5,40 mg/l

En résumé :

G.E.M. ayant débuté à l'âge de 6 ans et évoluant depuis 13 ans. Lors de la biopsie réalisée dans le service en 1973, présence d'une protéinurie peu sélective avec un syndrome néphrotique clinique et biologique discret sans hématurie et des fonctions rénales appréciées par la clearance à la créatinine légèrement diminuées mais une T.A. normale.

L'examen en microscopie électronique montre une G.E.M. à un stade avancé avec des dépôts intra- et extra-membraneux pouvant correspondre au stade III de BARIETY.

Un traitement corticoïde à deux reprises aurait coïncidé avec une rémission prolongée.

Lors du dernier bilan, protéinurie sans syndrome néphrotique, ni insuffisance rénale.

CHA. Patricia - née le 9 décembre 1958

Enfant de l'Assistance Publique avec angines fréquentes comme seuls antécédents notés.

En mai 1974, péricardite aiguë avec tamponnade au décours d'une angine fébrile. La péricardite rhumatismale avait été admise sur l'élévation des A.S.L. de 350 à 1 250 unités entre le 5 et le 11 juin. L'évolution avait été favorable avec CORTANCYL associé à la PENICILLINE, qui avait du être remplacé par la ROVAMYCINE en raison d'un urticaire généralisé.

En juin 1975, hospitalisation pour syndrome polyarthralgique fugace (genoux-cheville) avec température à 39°. Mise en évidence d'une protéinurie variant de 0,60 à 2 g/litre. Mise au CORTANCYL.

Hospitalisation en juin 1975

Disparition de tous les signes articulaires sous corticothérapie.

- T.A. à 11/8
- protéinurie entre 1,50 et 4 g par 24 heures
- Addis normal
- syndrome néphrotique avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie
- urée : 0,20 g/l
- complément 31 unités, C.3 : 76 mg, C.4 : 24,8 mg
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires : négatif
- recherche de l'antigène Australia : négatif
- P.B.R. le 1er juillet 1975
 - microscopie optique
 - 23 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts assez volumineux à la coloration de Wilder
 - Immunofluorescence :
 - . dépôts extra-membraneux diffus d'Ig G
 - . faibles dépôts de C.3 et de fibrinogène
 - . pas d'Ig M, ni d'Ig A

Pas d'efficacité sur la protéinurie du CORTANCYL qui est arrêté au bout de 5 semaines et l'enfant quitte le service sans traitement.

Revu en consultation en avril 1976

- examen clinique normal
- T.A. normale : 10/6
- protéinurie importante lors des contrôles (jusqu'à 9 g/l) jusqu'en septembre 1975, puis diminution progressive et disparition en décembre 1975.
- Addis normal

Revu par son médecin en février 1979

- protéinurie toujours négative
- examen normal

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse ayant débuté à l'âge de 14 ans et demi, un an après une péricardite d'origine rhumatismale très probable, et s'étant manifestée par un syndrome polyarthralgique fébrile fugace.

Les cellules L.E., les anti-corps anti-nucléaires et les anticorps anti-D.N.A. demandés avec l'arrière-pensée d'un Lupus étaient négatifs.

Rémission complète depuis 1976.

LIN. Catherine - née le 23 avril 1963

Scarlatine en décembre 1969

Asthénie avec oedèmes malléolaires et douleurs articulaires en janvier 1974.

Découverte d'une albuminurie lors d'un examen systématique à l'école en mars 1976.

En avril 1976, hématurie macroscopique fugace (1 jour). Pharyngite à l'examen. Traitement par PÉNICILLINE. Persistance d'une protéinurie et d'une hématurie microscopique.

Hospitalisation le 6 avril 1976

- T.A. à 12/8
- protéinurie de 0,30 à 1 g par 24 heures
- Addis : 10 000 à 26 000 G.R./mn
- On conclut à l'impossibilité de trancher entre une néphropathie aiguë récente ou une néphrite débutante.

Rehospitalisation le 20 mai 1976

- protéinurie persistante entre 0,50 et 3,50 g/24 heures, moyennement sélective
- hématurie microscopique
- pas de syndrome néphrotique
- urée : 0,26 g/l
- clearance inuline : 170 ml/mn/1,73 m²
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires : négatif
- complément : 60 unités
- C.3 : 100 mg, C.4 : 52 mg
- P.B.R. le 25 mai 1976
 - microscopie optique
 - 12 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse avec dépôts assez volumineux au Wilder.
 - Immunofluorescence :
 - . importants dépôts extra-membraneux diffus et granuleux d'Ig G, modérés de C.3 et Ig A
 - . pas d'Ig M

Abstention thérapeutique.

Hospitalisation pour bilan en juin 1979

- protéinurie négative depuis juin 1977
- Addis normal
 - En juin :
- protéinurie : 0,30 g/24 heures
 - 0,20 g/24 heures
 - 0 g/24 heures
- Addis normal
- urée : 0,20 g/l
- créatinine sanguine : 8 mg/l
- clearance de l'inuline et concentration : normales

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse découverte à l'âge de 13 ans par un examen d'urine systématique, avec hématurie macroscopique très fugace (1 jour), sans syndrome néphrotique.

Rémission depuis juin 1977 . (3 ans d'évolution).

JAM. William - né le 25 juin 1959

Pas d'antécédent notable.

En octobre 1974, découverte d'une albuminurie lors d'un examen systématique à l'école. Pas de bilan complémentaire.

En octobre 1975, persistance de l'albuminurie (0,80 g/litre) avec hématurie microscopique.

Hospitalisation en décembre 1975

- T.A. à 12/8
- protéinurie de 0,50 à 1,90 g par 24 heures, moyennement sélective
- hématurie microscopique 20 à 100 000 G.R./mn
- pas de syndrome néphrotique
- urée : 0,23 g/l
- clearance de l'inuline normale - concentration normale
- complément : 21 unités - C.3 101 mg, C.4 54 mg
- U.I.V. : duplicité rénale gauche totale
- cellules L.É., anticorps anti-nucléaires : négatif
- P.B.R. le 12 février 1976
 - microscopie optique
 - 13 glomérules
 - Aspect en faveur d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse
 - Immunofluorescence :
 - . importants dépôts granuleux en situation extra-membraneuse d'Ig G
 - . petits dépôts de C.3 et de fibrinogène de même topographie
 - . pas d'Ig A, ni d'Ig M

Abstention thérapeutique.

Revu en consultation par son médecin en août 1978 :

- T.A. normale : 13
- protéinurie négative
- pas d'hématurie

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse découverte par un examen d'urine systématique avec protéinurie modérée initiale, hématurie microscopique sans syndrome néphrotique.

Rémission actuelle. (2 ans et demi d'évolution)

SAN. Sandrine - née le 15 février 1968

Antécédents de colique néphrétique chez le grand-père maternel et d'H.T.A. chez la grand-mère.

En mars 1977, éruption généralisée sans température, qui disparaît spontanément en quelques jours avec douleurs péri-mammaires.

En novembre 1977, découverte d'albuminurie lors d'un examen d'urine systématique à l'école (dernière analyse négative en janvier 1977). Protéinurie confirmée à 1,40 g/litre.

Hospitalisation en novembre 1977

- T.A. à 10/7
- protéinurie permanente assez sélective de l'ordre de 1 g/24 h.
- hématurie microscopique : 10 à 35 000 G.R./mn
- syndrome néphrotique biologique avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie
- complément : 43 unités - C.3 : 70 mg - C.4 : 21 mg
- fonctions rénales normales (inuline, concentration)
- cellules L.E. - anticorps anti-nucléaires, anti-D.N.A. : négatif
- P.B.R. le 30 novembre 1977
 - microscopie optique
 - 12 glomérules
 - Dépôts granuleux de type extra-membraneux à la coloration de Wilder.
 - Conclusion : Glomérulonéphrite extra-membraneuse
 - Immunofluorescence :
 - . importants dépôts extra-membraneux diffus d'Ig G, de K et λ , modéré de C.3
 - . traces d'Ig A et d'Ig M

Abstention thérapeutique.

Revue en consultation en mai 1979 :

Albuminurie variable, très modérée entre 0,20 et 1 g par 24 heures de janvier à septembre 1978, négative depuis novembre 1978.

Addis normal depuis janvier 1978

Plus de syndrome néphrotique depuis janvier 1978.

- T.A. : normale

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse de découverte systématique à l'école avec syndrome néphrotique et hématurie microscopique initiale.

Rémission depuis novembre 1978. (18 mois d'évolution)

LUS. Gracie - née le 2 octobre 1962

Origine martiniquaise.
Pas d'antécédent connu.

En janvier 1977, Gracie présente une angine suivie d'une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (mise en évidence du streptocoque dans la gorge - albuminurie à 17 g/litre et hématurie macroscopique) traitée par PENICILLINE et EXTENCILLINE.

En février 1977, persistance d'une protéinurie entre 1,10 et 1,50 g/24 heures sans hématurie, avec complément normal.

En juin 1977, persistance de la protéinurie variant entre 2 et 5 g/24 heures.

Hospitalisation en août 1977

- T.A. à 9/5
- protéinurie : 0,70 à 1,80 g/24 heures, moyennement sélective
- Addis normal
- syndrome néphrotique biologique
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires, anti-D.N.A. : négatif
- fonctions rénales normales (inuline : 102 ml/mn/1,73 m² - urée : 0,29 g/l)
- complément : 40 unités - C.3 : 108 mg - C.4 : 29 mg
- P.B.R. le 30 août 1977
 - microscopie optique
 - 5 à 6 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse
 - Immunofluorescence :
 - . dépôts extra-membraneux diffus d'Ig G et de C.3
 - . traces d'Ig A et d'Ig M

Abstention thérapeutique.

Revue pour bilan en décembre 1978 à Annonay

Protéinurie variable entre 1,50 et 3 g/24 heures jusqu'en avril 1978.

Hématurie microscopique : 15 000 G.R./mn au compte d'Addis, en novembre 1977.

En décembre 1978 :

- albuminurie variant entre 0 et 0,20 g/24 heures, moyennement sélective
- hématurie microscopique très discrète : 14 000 puis 6000 G.R./mn
- pas de syndrome néphrotique
- fonctions rénales normales (inuline : 107 ml/mn/1,73 m² - urée : 0,24 g/l)

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse à début post-infectieux ayant commencé à l'âge de 4 ans et demi après glomérulonéphrite aiguë. Petit syndrome néphrotique initial. Hématurie secondaire.

Actuellement amélioration (protéinurie et hématurie très discrète après 2 ans d'évolution).

BON. Eric - né le 16 novembre 1971

Un demi-frère cadet atteint de granulomatose septique.
Antécédents d'infections multiples et récidivantes (otites à répétition, ostéomyélite multifocale à *Klebsiella*.
Infections cutanées récidivantes, Bcgite, abcès hépatique à staphylocoque doré) faisant poser en juin 1977 le diagnostic de granulomatose septique de Bridge et Good (déficit complet du pouvoir bactéricide des polynucléaires au test au N.B.T.).
En août 1977, troubles mictionnels avec dysurie faisant découvrir une albuminurie avec hématurie microscopique, qui persiste en janvier 1978, avec des douleurs abdominales.

Hospitalisation en janvier 1978

- blindage du rectum au T.R. avec à l'U.I.V. image d'amputation lacunaire incomplète sur tout le flanc droit de la vessie (granulome de la paroi vésicale)
- T.A. normale à 12/8
- pas d'hématurie
- pas de syndrome néphrotique
- albuminurie variable de 0 à 2,50 g/l, peu sélective
- complément : 70 unités - C.3 : 151 mg - C.4 : 78 mg
- fonctions rénales normales : urée à 0,16 g/l, clearance de inuline : 162 ml/mn/1,73 m²
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires, anti-D.N.A. : négatif
- recherche antigène Australia : négatif
- P.B.R. le 27 janvier 1978
 - microscopie optique
 - 23 à 27 glomérules dont un en pain à cacheter
 - Pas de dépôts évoquant une amylose avec colorations au cristal violet négatives.
 - Basales un peu épaissies sans dépôts extra-membraneux à la coloration de Wilder.
 - Immunofluorescence :
 - Dépôts extra-membraneux diffus très fins d'Ig G, de et K, plus discret d'Ig M avec quelques dépôts plus volumineux segmentaires et focaux sous membraneux et mesangiaux,
 - grains assez volumineux de C.3, épars dans le Floculus, difficiles à localiser
 - petits grains extra-membraneux diffus très nets de C.1 q avec quelques dépôts focaux sous membraneux et mesangiaux plus volumineux.
 - En conclusion : Glomérulonéphrite extra-membraneuse à dépôts très fins, paraissant associés à de petites lésions focales avec aspect particulier et topographie discutable des dépôts de C.1 q.

Rehospitalisation en janvier 1979

Etat de mal convulsif avec céphalées et vomissements, hyperthermie à 39°, hyperalbuminurachie et hyperglycorachie sans augmentation des éléments. H.T.A. à 17/13. Pas de germes dans le L.C.R..

- protéinurie variable entre 0,20 et 5 g/litre
- pas d'hématurie
- pas de syndrome néphrotique
- urée : 0,20 g/l - créatinine : 7,5 mg/l
- clearance de l'inuline : 64 ml/mn/1,73 m²

Evolution favorable du syndrome méningé avec MANNITOL - BACTRIM et RIFADINE.

Normalisation de la T.A. à 12/8 avec NEPRESSOL puis SECTRAL et LASILIX.

Discussion diagnostic entre méningite septique et encéphalopathie hypertensive.

Bilan immunitaire en vue d'une greffe de moëlle.

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse diagnostiquée uniquement par l'examen en immunofluorescence, chez un enfant de 6 ans présentant une granulomatose septique familiale de Bridge et Good, se manifestant par une protéinurie mise en évidence à l'occasion de troubles mictionnels, sans syndrome néphrotique, ni hématurie.

Evolution rapidement défavorable avec altération des fonctions rénales et installation d'une H.T.A. sévère en un an. Mais en plus de la G.E.M., présence d'un granulome de la paroi vésicale à l'U.I.V. d'août 1977.

HO. Sébastien - né le 11 juillet 1976

Hospitalisé 3 semaines à la naissance pour inhalation amniotique. Fin mai 1978, apparition brutale d'un syndrome oedémateux (visage, membres inférieurs, gros ventre avec prise de poids de 2 kg) dans les suites d'un épisode diarrhéique.

On note dans l'observation que l'enfant avait été mordu légèrement à la main, le 4 mai, par son chien qui a présenté en même temps que lui une diarrhée avec albuminurie. Il a eu sa 3ème vaccination D.T.Polio le 9 mai.

Hospitalisation en juin 1978

- bouffissure du visage, oedèmes des paupières et des membres inférieurs
 - teint pâle
 - submatité des bases pulmonaires
 - T.A. à 8/5
 - protéinurie entre 20 et 30 g/24 heures, moyennement sélective.
 - hématurie microscopique (20 000 G.R./mn au compte d'Addis) macroscopique pendant quelques jours, début juin.
 - syndrome néphrotique important avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie
 - urée à 0,92 g/l à l'entrée, maximum : 2,50 g/l le 1er juillet qui se normalise autour du 10 juillet avec le traitement symptomatique
 - cellules L.E., anticorps anti-nucléaires, anti-D.N.A.: négatif
 - U.I.V. : deux gros reins
 - recherche de l'antigène Australia : négatif
 - complément : 47 unités - C.3 : 90 mg - C.4 : 38 mg
 - P.B.R. le 22 juin 1978 par voie chirurgicale avec suspicion de lésions glomérulaires importantes
- microscopie optique
35 à 37 glomérules
Il semble exister une hypercellularité mésangiale.
Quelques tubes modérément dilatés au trichrome.
Très discrète fibrose interstitielle non inflammatoire.
Conclusion :

L'aspect est celui de lésions glomérulaires minimales.
Revue par Madame GILLY le 12 juin 1979 qui confirme l'interprétation de lésions glomérulaires minimales en microscopie optique. Coloration de Wilder : basales, par place, discrètement irrégulières avec peut-être quelques dépôts extra-membraneux.

Immunofluorescence :

- . petits grains extra-membraneux diffus d'Ig G et de C.3
- . traces d'Ig M, pas d'Ig A
- . gouttelettes d'Ig A, de C.3 et C.4 dans les tubes contournés proximaux

Conclusion :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse avec signes tubulaires de syndrome néphrotique.

La corticothérapie (2 mg/kg/jour) qui avait été entreprise le 26 juin est arrêtée le 14 août 1978 du fait du peu d'efficacité sur la protéinurie et du diagnostic de G.E.M. et l'enfant quitte le service le 19 août avec un traitement symptomatique des oedèmes (régime sans sel, restrictif en graisses).

L'enfant est revu régulièrement en consultation dans le service chaque semaine. Devant la persistance des oedèmes, d'une protéinurie importante autour de 3 g par 24 heures avec hématurie microscopique, d'une albuminémie inférieure à 14 g/l, sont ajoutés au traitement : du LASILIX, puis de l'ALDACTONE et enfin des perfusions bi-hebdomadaires d'albumine, d'octobre à décembre 1978.

Hospitalisation en janvier 1979

- persistance d'oedèmes des membres inférieurs et des paupières discrets malgré le traitement diurétique
 - T.A. à 9/6
 - hématurie microscopique : 22 500 G.R./mn
 - protéinurie à 22 g/l
 - syndrome néphrotique avec hyperlipidémie et hypercholestérolémie malgré le régime restrictif en graisses
 - urée : 0,45 g/l
 - clearance inuline : 90 ml/mn/1,73 m²
- Puis diminution de l'albuminurie qui devient négative en février 1979.

Revu en consultation en mai 1979 :

- albuminurie : 0
- pas de syndrome néphrotique
- T.A. normale

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse ayant débuté à l'âge de deux ans par un syndrome oedémato-ascitique majeur, un syndrome néphrotique intense avec insuffisance rénale initiale transitoire, hématurie micro et macroscopique.

Echec d'un traitement corticoïde de courte durée.

Rémission spontanée 9 mois après le début (1 an d'évolution).

BOU. Soufiane - né le 1er mai 1972

Né en Tunisie.

Pas d'antécédents particuliers.

Apparition d'oedèmes des paupières en mai 1975 amenant à la découverte d'une albuminurie.

Hospitalisation en juillet 1975

- oedèmes des paupières et des membres inférieurs
- T.A. à 11/7
- protéinurie à 27 g/l
- hématurie microscopique variable de 20 000 à 230 000 G.R./mn à l'Addis
- syndrome néphrotique

Départ précipité en Algérie avec corticothérapie : 2,5 mg/kg/jour.

Rehospitalisé le 30 août 1975 :

- état clinique identique
- protéinurie à 0,20 g par 24 heures, moyennement sélective
- cellules L.E., anticorps anti-nucléaires, anti-D.N.A.: négatif
- complément : 53 unités - C.3 : 72 mg - C.4 : 34 mg
- P.B.R. par voie chirurgicale le 16 septembre 1975 :
 - microscopie optique
 - 2 glomérules
 - Hyalinose intercapillaire assez nette, avec des basales un peu "épaisses". Aucune interprétation possible vu l'exigüité du fragment.
 - Immunofluorescence :
 - dépôts extra-membraneux granuleux diffus importants d'Ig G, modérés d'Ig A

Décision d'arrêt de la corticothérapie inefficace. Abstention thérapeutique.

Revu en consultation :

- disparition des oedèmes avec régime sans sel
 - disparition de l'hématurie microscopique à partir de mars 1976
 - plus de syndrome néphrotique
 - diminution progressive de la protéinurie
- Rémission depuis janvier 1978

Revu en juin 1978 :

- T.A. à 10/7
- Albuminurie négative

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse ayant débuté à l'âge de 3 ans par un syndrome néphrotique clinique avec hématurie microscopique.

Echec de la corticothérapie de courte durée.

Rémission spontanée après 2 ans et demi d'évolution.

MOI. Carole - née le 2 juillet 1968

Pas d'antécédent particulier.

En avril 1975, découverte d'une albuminurie lors d'une analyse d'urine systématique à l'école. Confirmation de la protéinurie, mise en évidence d'une hématurie microscopique. Pas d'infection urinaire. U.I.V. : pyélonéphrite à droite
Cystographie : reflux vésico-urétéral bilatéral
Cystoscopie : béance des deux uretères.

Intervention (anti-reflux) en novembre 1975 chez le Professeur MOLLARD à l'hôpital Debrousse.

Persistance d'une protéinurie modérée et d'une hématurie microscopique malgré l'absence d'infection urinaire, la normalisation de l'U.I.V. et de la cystographie.

Hospitalisation en décembre 1976

- T.A. à 10/8
- protéinurie de 0,30 à 1 g/24 heures, moyennement sélective
- hématurie microscopique : 50 000 à 150 000 G.R./mn au compte d'Addis
- pas de syndrome néphrotique
- urée normale
- cellules L.E., anti-corps anti-nucléaires, anti-D.N.A.: négatif
- P.B.R. le 21 janvier 1977 :
 - microscopie optique
 - 5 glomérules
 - Glomérulonéphrite extra-membraneuse associée à des lésions tubulo-interstitielles diffuses (tubes petits, mal différenciés, cerclés par une fibrose interstitielle diffuse non inflammatoire) (Madame BOUVIER)
 - Immunofluorescence :
 - . prélèvement perdu

Décision d'abstention thérapeutique

Revu en consultation en janvier 1979

- protéinurie persistante modérée de 0,10 à 0,30 g/24 heures
- plus d'hématurie depuis avril 1978
- T.A. à 9/5
- fonctions rénales normales (inuline : 132 ml/mn/1,73 m2)

En résumé :

Glomérulonéphrite extra-membraneuse avec mise en évidence à l'âge de 7 ans d'une protéinurie lors d'un examen d'urines à l'école ayant fait découvrir une pyélonéphrite avec reflux bilatéral, asymptomatique.

La biopsie pratiquée en raison de la persistance de la protéinurie et d'une hématurie microscopique après guérison du reflux montre une G.E.M. avec des lésions tubulo-interstitielles diffuses qui ont fait évoquer à Madame BOUVIER une G.E.M. sur néphrite interstitielle avec anticorps anti-membrane basale tubulaire sériques (recherche des anticorps en cours).

Protéinurie très modérée après 3 ans et demi d'évolution.

Disparition de l'hématurie.

CHAPITRE II

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

Nous allons dans ce chapitre analyser les résultats de l'étude anatomo-pathologique des biopsies rénales étudiées en microscopie optique et en immunofluorescence selon les techniques que nous avons citées.

Dans toutes nos observations il y a donc eu au moins une biopsie étudiée en microscopie optique ; dans 3 observations (n° 1 - 5 et 6) il y a eu deux biopsies itératives à 5 ans, 1 an et 2 ans d'intervalle. Si l'on se repère à la classification histologique de BARIETY (9 - 11) reprise ou retrouvée par la majorité des auteurs : BEREGI (16) - DUCROT (46) - GLUCK (60) - EHRENREICH (50) et ZANETTI (120), il existe 3 degrés d'atteinte glomérulaire, caractérisés par leur aspect en microscopie optique, électronique et immunofluorescence.

Stade I : capillaires glomérulaires d'aspect pratiquement normal en microscopie optique avec des lésions décelables en microscopie électronique ou à l'immunofluorescence.

Stade II : lésions typiques de glomérulonéphrite extra-membraneuse avec épaississement diffus et régulier de la paroi des capillaires glomérulaires, avec massues ou spicules, bien visibles avec les colorations à l'argent, sur le versant épithélial, en microscopie optique.

Stade III : lésions sévères et évoluées avec des parois irrégulièrement épaissies, avec les colorations argentiques les parois prennent un aspect en chafnette ou en double contour donnant un aspect de néobasal. Il existe souvent des lésions tubulo-interstitielles et une hyalinisation partielle des glomérules.

Au stade III il peut se poser un problème de diagnostic différentiel avec la glomérulonéphrite membrano-proliférative, nécessitant là encore l'apport de la microscopie électronique et de l'immunofluorescence.

Les lésions observées dans nos observations correspondent dans la grande majorité des cas (16 fois sur 20 biopsies) au stade II de BARIETY. Deux cas seulement (observations 14 et 15) rentrent dans le cadre du stade I. Nous n'avons pas observé de lésions correspondant au stade III. Dans l'observation n° 2, toutefois, les lésions sont avancées mais sans aspect de néobasal. Dans un cas (observation n° 6) le diagnostic de hyalinose segmentaire et focale a été fait à la biopsie en absence de coloration de

Wilder (pas de glomérule). Le diagnostic de G.E.M. ayant été affirmé par une seconde biopsie en microscopie optique et en immunofluorescence. Dans un cas la microscopie optique était ininterprétable en raison de l'exiguité du fragment (2 glomérules) (observation n° 16) et le diagnostic affirmé par l'immunofluorescence. Des lésions de hyalinose intercapillaire ont été observées avec les colorations standard dans 3 cas (observations n° 5 - 6 - 16).

Des lésions tubulaires avec épaississement des basales au P.A.S. ont été trouvées dans 4 cas (observations n° 1 - 6 - 15 - 17). Dans deux de ces cas il existait un syndrome néphrotique clinique et biologique au moment de la biopsie (n° 1 - 15).

Il n'a pas été observé de fibrose sauf dans l'observation n° 17 où elle accompagnait les lésions tubulo-interstitielles.

Dans les 3 observations qui ont eu 2 biopsies itératives, l'évolution n'a pu être comparée que dans 2 cas (absence de coloration de Wilder à la 1ère biopsie dans le 3ème). Dans l'observation n° 1, la seconde biopsie pratiquée 5 ans après la première, montre une progression indiscutable des lésions avec des dépôts plus gros et plus confluent. Cliniquement il existait un syndrome néphrotique évoluant depuis 6 mois avant la 1ère biopsie et qui a persisté encore 1 an environ, puis s'est établi une rémission de quelques mois avec réapparition progressive d'une protéinurie sans syndrome néphrotique. Cet enfant suivi depuis 12 ans, dont 7 ans après la seconde biopsie, conserve une protéinurie très modérée et des fonctions rénales normales actuellement. Dans l'observation n° 5, la seconde biopsie, pratiquée un an après la première, montre des lésions à peu près identiques. Cliniquement le syndrome néphrotique présent lors de la 1ère biopsie avait disparu et il persistait une protéinurie modérée et une hématurie microscopique.

Enfin, il faut signaler que pour les deux cas correspondant au stade I, dans le 1er cas (observation n° 14) on a vu se développer en un an une H.T.A. et une insuffisance rénale avec clearance de l'inuline à 64 ml/mn/m² et dans le 2ème cas (observation n° 15) il existait un syndrome néphrotique très intense initialement avec hyperazotémie à 1 g/l, mais cet enfant est en rémission depuis quelques mois, un an après le début apparent de sa néphropathie.

Dans la littérature, si la plupart des auteurs s'accordent sur la description histologique maintenant bien connue et les critères de diagnostic nécessaires pour admettre la G.E.M. ainsi que sur la classification en 3 stades telles que nous les avons sommairement décrits au début de ce chapitre, de nombreuses corrélations anatomo-cliniques ont été étudiées avec souvent des conclusions contradictoires :

- Pour FORLAND (55), en 1969, les biopsies rénales en série montrent que les lésions histologiques sont habituel-

lement sans changement ou s'aggravent malgré la diminution de la protéinurie ou la rémission clinique.

- Pour DUCROT (46), en 1965, les trois groupes lésionnels correspondent dans l'ensemble à des stades évolutifs successifs de la maladie que l'on peut rapporter cliniquement à l'ancienneté des symptômes, à l'importance de l'hématurie microscopique ou du syndrome néphrotique.
Il individualise des formes focalisées qui guérissent plus souvent et plus vite que les formes diffuses quelque soit le stade. Cette notion est retrouvée par HABIB (63).
- Pour GLUCK (60), en 1973, la persistance du syndrome néphrotique est associée à la progression des lésions. Les rémissions ne se produiraient que pour les stades I ou II et sont occasionnellement associées à la regression des lésions de la membrane basale. Il n'a jamais observé de progression des lésions chez un patient en rémission clinique.
- Pour FRANKLIN (56), en 1973, les membranes basales paraissent s'épaissir avec le temps, chez les malades dont l'affection progresse cliniquement. En microscopie électronique les dépôts sont plus fréquemment intramembraneux et clairs dans les lésions anciennes et disparaissent chez les malades en rémission.
- Pour ROW (107), il y a seulement une correspondance minime entre le stade biopsique, la fonction rénale et le moment de la biopsie après le début apparent de la néphropathie. Pour lui la graduation serait d'un intérêt très limité pour le pronostic.
- Pour PERIEDES (98), en 1976, l'histologie confirme la survenue de changements minimes chez des patients biopsiés tôt après le début des symptômes et l'augmentation de l'atrophie tubulaire avec la durée de la maladie. Les biopsies répétées n'ont pas montré d'aggravation des lésions histologiques et les rémissions n'ont pas été accompagnées de regression des lésions histologiques.
- EHREINREICH (50 bis), en 1975, retrouve une relation entre l'histologie, les symptômes et l'évolution clinique.
- Enfin pour ZANETTI et Coll. (120), les altérations de la paroi glomérulaire ne permettent pas seules de faire le pronostic de la G.E.M. Des guérisons histologiques ont pu être constatées quelque soit l'altération glomérulaire initiale. Le stade I serait soit une forme de début, soit une forme moins sévère d'emblée.

OBSERV.	MICROSCOPIE OPTIQUE	I M M U N O F L U O R E S C E N C E									
		Ig G	Ig M	Ig A	C.3	C.4	C.1q	λ	K	fibr.	
1	1966 : G.E.M. 1971 : G.E.M.										
2	G.E.M.										
3	G.E.M.	++	+	0	0						
4	G.E.M.	++	±	0	+						
5	G.E.M.										
6	1972 : {hyalinose se G.E.M. {gmentaire et 1974 : { focale (pas de Wilder)	++	0	0	++					±	
7	G.E.M.	++	0	0	±					±	
8	G.E.M.										
9	G.E.M.	++	0	0	±					±	
10	G.E.M.	++	0	±	± vx+	0	0			0	
11	G.E.M.	++	0	0	±	0	0			0	
12	G.E.M.	++	±	±	+ traces vx	+	±	++	++	0	
13	G.E.M.	++	±	±	+ traces vx	+	±	+	+	+	
14	glomérules d'aspect normaux mais 1 PAC	+	+	0	+ gros gr ains espacés	0	+	±		0	
15	L.G.M.	+	±	0	±	0	0	0	-	0	
16	pas d'interpréta- tion (2 glomérules)	+	0	±	0					0	
17	G.E.M.										

Plusieurs auteurs enfin, signalent des cas de guérison histologique, en général chez des patients biopsiés après plusieurs années de rémission clinique. Ces observations restent cependant exceptionnelles.

- BARIETY (8) en rapporte deux cas en 1968 après 2 ans et demi et 4 ans de rémission clinique.
- FRANKLIN (56) cite la possibilité de regression des lésions histologiques chez des patients en rémission prolongée.
- GLUCK (60) rapporte 1 cas de regression des lésions de stade I après 5 ans de rémission.
- OLBING (94) a également 1 cas de guérison histologique chez un enfant en rémission.
- Enfin NOEL et Coll. (93) ont deux observations de guérison histologique, 4 et 5 ans après la 1ère biopsie.

Enfin, cette guérison histologique est également confirmée dans plusieurs observations de G.É.M. secondaires comme nous le verrons dans le chapitre consacré à l'étiopathologie.

Au total, il semble que les types histologiques décrits correspondent bien à une progression des lésions glomérulaires mais sans relation étroite avec l'intensité des signes cliniques, ni avec la sévérité de l'évolution et l'histologie ne serait pas un élément fidèle du pronostic. La proportion des stades III est plus grande chez l'adulte, avec une plus grande fréquence des lésions de fibrose interstielle et des lésions vasculaires. Ceci serait davantage le reflet de l'ancienneté des lésions que de la gravité de l'atteinte, car des cas de guérison histologique ont été observés même à ce stade et pour certains auteurs ce serait un stade évolutif vers la guérison. La guérison histologique lorsqu'elle est observée, survient bien après la guérison clinique.

12 enfants sur 17 ont eu une étude en immunofluorescence avec les sérums cités précédemment. Les résultats de l'étude en immunofluorescence sont résumés dans un tableau. La présence d'Ig G a été mise en évidence dans 12 cas sur 12 avec des dépôts abondants (++) dans 9 cas sur 12, modérés (+) dans 3 cas. La présence d'Ig M a été mise en évidence dans 6 cas sur 12, en quantité peu importante (±) dans 4 cas, modérés dans 2 cas. Des dépôts d'Ig A ont été rencontrés dans 4 cas en quantité peu importante (±). Des dépôts de C.3 ont été trouvés dans 10 cas sur 12, en quantité importante dans 1 cas, modérée dans 4 cas, peu importante dans 5 cas. Des dépôts de C.1 q sont présents dans 3 des 6 cas où ils ont été recherchés, en quantité modérée : 1 fois, peu importante : 2 fois; les dépôts de C.4 trouvés : 2 fois sur 6. Les dépôts anti Λ et K ont été trouvés dans 3 cas sur 3 en quantité égale aux dépôts d'Ig G. Le fibrinogène : dans 5 cas sur 9 (±).

L'étude en immunofluorescence a permis le diagnostic de G.E.M. dans 3 cas ; dans 2 cas il s'agissait d'un stade I en microscopie optique. Dans 1 cas la microscopie optique était ininterprétable du fait du très petit nombre de glomérules (2). Dans les 9 autres cas elle a confirmé le diagnostic établi en microscopie optique. Les dépôts sont moins importants que dans les G.E.M. habituelles de l'adulte.

Dans l'observation n° 14, l'aspect en immunofluorescence est inhabituel avec des dépôts diffus très fins d'Ig G, de K et λ , plus discrets d'Ig M et un aspect particulier des dépôts de C.1 q extra-membraneux associés à des dépôts sous membraneux et mesangiaux.

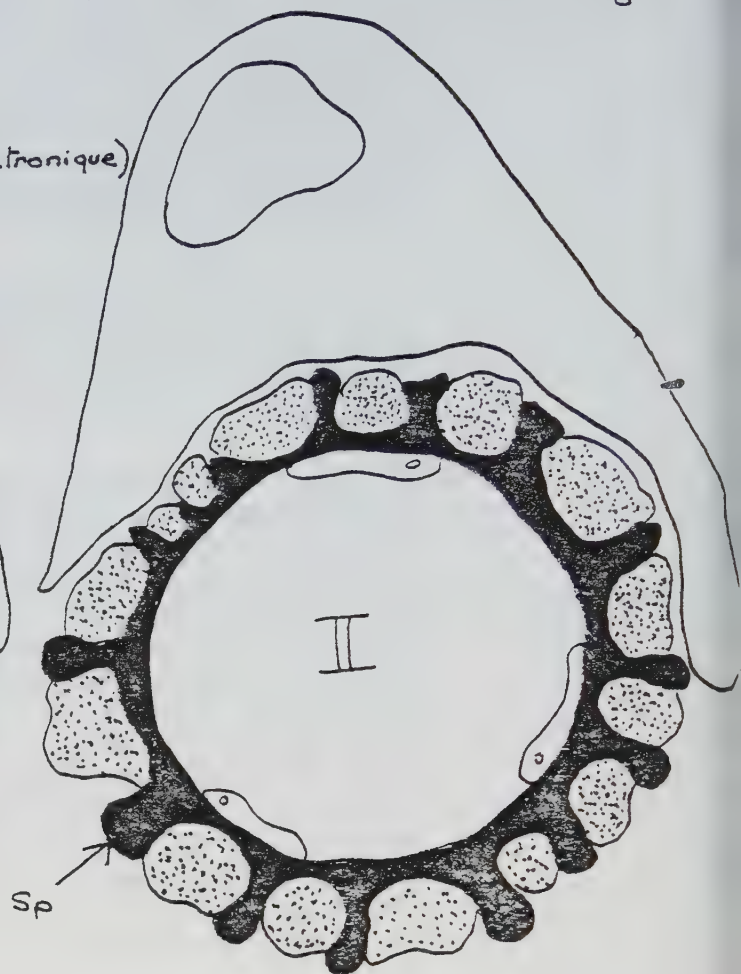
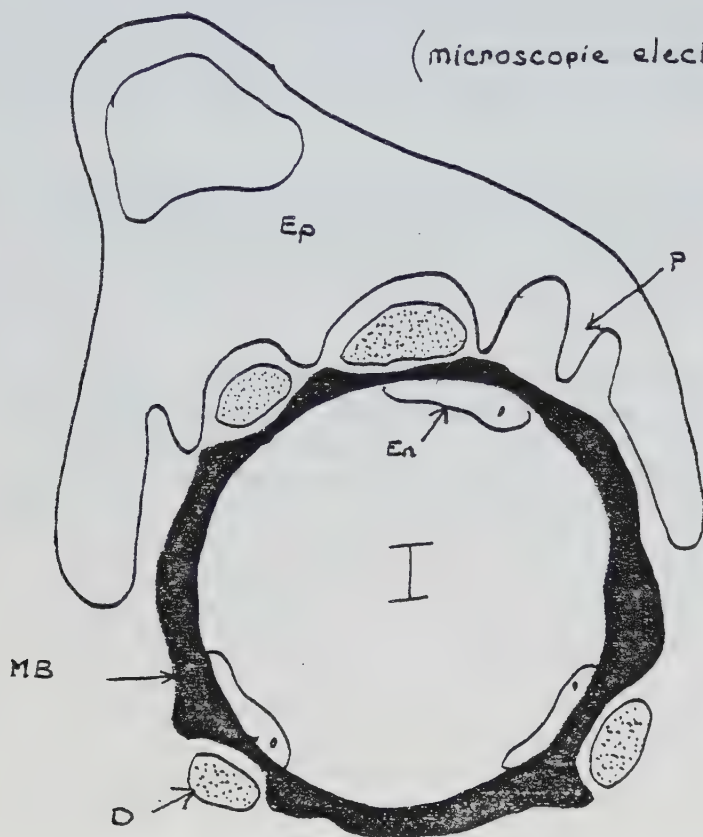
Nos données correspondent à celles que l'on rencontre dans les différentes séries, en particulier chez l'enfant (76). Toutes les séries signalent la présence constante de dépôts anti-Ig G dans les parois des capillaires glomérulaires en situation extra-membraneuse (5 - 11 - 18 - 30 - 46 - 60 - 63 - 90 - 93 - 98). Cette fixation est diffuse, granuleuse, généralement intense et s'observe à tous les stades évolutifs. La fixation granuleuse de sérum anti-C.3 est plus inconstante et moins intense (56 - 60). Pour BARIETY, elle s'observerait surtout au stade II (11). Pour GLUCK (60), il n'y a pas de relation entre la détection de C.3 et le stade évolutif de la lésion. La fixation de sérum anti-Ig A et Ig M est beaucoup moins fréquente et intense. Enfin, BARIETY (11) rapporte la disparition des dépôts d'immunoglobuline totale dans 1 cas, partielle dans un autre, chez des patients en rémission clinique.

L'apport de l'immunofluorescence est particulièrement intéressant au stade I pour le diagnostic différentiel avec les glomérulonéphrites non prolifératives: avec la glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales où il existe rarement des dépôts mesangiaux d'Ig A ou d'Ig G; avec les lésions de hyalinose segmentaire et focale où l'immunofluorescence peut montrer des dépôts segmentaires et focaux en position endo-membraneuse d'Ig M, C.3, C.1 q (5 - 17 - 18). De même au stade tardif, elle peut faciliter le diagnostic différentiel avec les glomérulonéphrites membrano-prolifératives d'autant qu'à ce stade peut exister une très discrète prolifération mesangiale en microscopie optique et que l'aspect en double contour des parois peut prêter à confusion. L'immunofluorescence montrerait en cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative des dépôts sous-endothéliaux d'Ig G, de C.3, de C.1 q et de C.4.

Pour tous les auteurs, l'immunofluorescence est une méthode extrêmement sensible pour reconnaître les dépôts extra-membraneux, à un stade précoce, avant l'apparition des lésions caractéristiques en microscopie optique et serait d'un apport aussi sûr pour le diagnostic de la G.E.M. que la microscopie électronique.

Stades histologiques (d'après Ehrenreich and Chung So-Si) de la G.E.M

(microscopie électronique)



MB = membrane basale

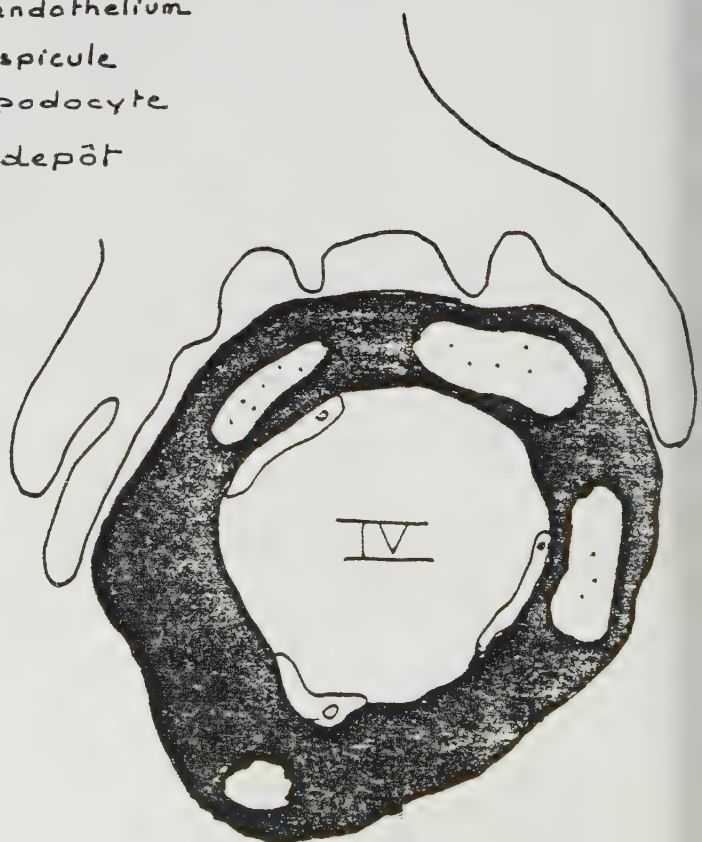
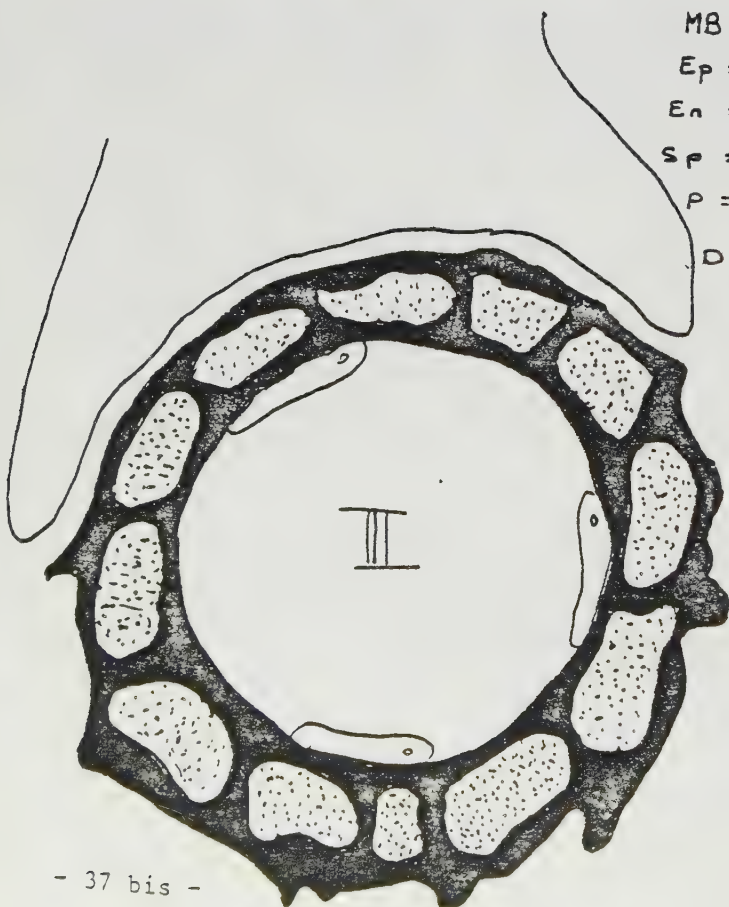
Ep = epithelium

En = endothelium

Sp = spicule

P = podocyte

D = dépôt



Nous n'avons qu'une étude en microscopie électronique (observation n° 8) qui montre des dépôts à la fois intra et extra-membraneux témoins d'une G.E.M. évoluée dans une observation où les premiers symptômes cliniques remontent à 8 ans avant la biopsie. La microscopie optique avait fait le diagnostic de G.E.M. typique et il n'y avait pas eu d'immunofluorescence (absence de glomérule).

Les données de la littérature concernant la microscopie électronique (11 - 46 - 60 - 63 et 100) précisent que sur les coupes avec les imprégnations argentiques, les spicules correspondent à des travées de substance argyrophile, de même densité que la lamina densa avec une pointe dirigée vers la lamina densa et une grosse extrémité dirigée vers les cellules épithéliales. Ils séparent des dépôts assez denses, finement granuleux et faiblement argyrophiles situés entre la lamina densa et les pieds des podocytes. Dans pratiquement tous les cas, il y a fusion complète ou partielle des pieds des podocytes.

Au stade précoce, les dépôts sont nombreux, parfois confluents situés sur le versant épithélial de la lamina densa qui paraît plus mince qu'à l'ordinaire. Au stade suivant les spicules s'étendent latéralement pouvant entourer complètement les dépôts et donnant un aspect torsadé à la paroi. Enfin, au stade tardif, les dépôts sont à l'intérieur de la membrane basale qui est irrégulièrement épaissie. Ils deviennent plus clairs et parfois impossibles à distinguer de la membrane basale (11 - 60).

La microscopie électronique confirme pour DUCROT (46) et HABIB (63) l'existence de formes focalisées avec des dépôts de faible dimension, parfois isolés épargnant des segments de l'anse capillaire et des formes diffuses avec des dépôts régulièrement répartis. Les formes focalisées seraient moins évolutives que les formes diffuses.

Enfin, les stades tardifs sont moins souvent décrits chez l'enfant (4 cas sur 24 microscopies électroniques pour HABIB -63-).

La microscopie électronique a l'intérêt de préciser l'évolution des dépôts par rapport à la membrane basale au cours de la maladie. Son apport ne paraît pas indispensable au diagnostic si la microscopie optique est associée à l'immunofluorescence, permettant ainsi de dépister les G.E.M. même débutantes.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE - EVOLUTION

Nous allons envisager dans ce chapitre l'analyse clinique de nos observations en confrontant nos données avec celles de la littérature.

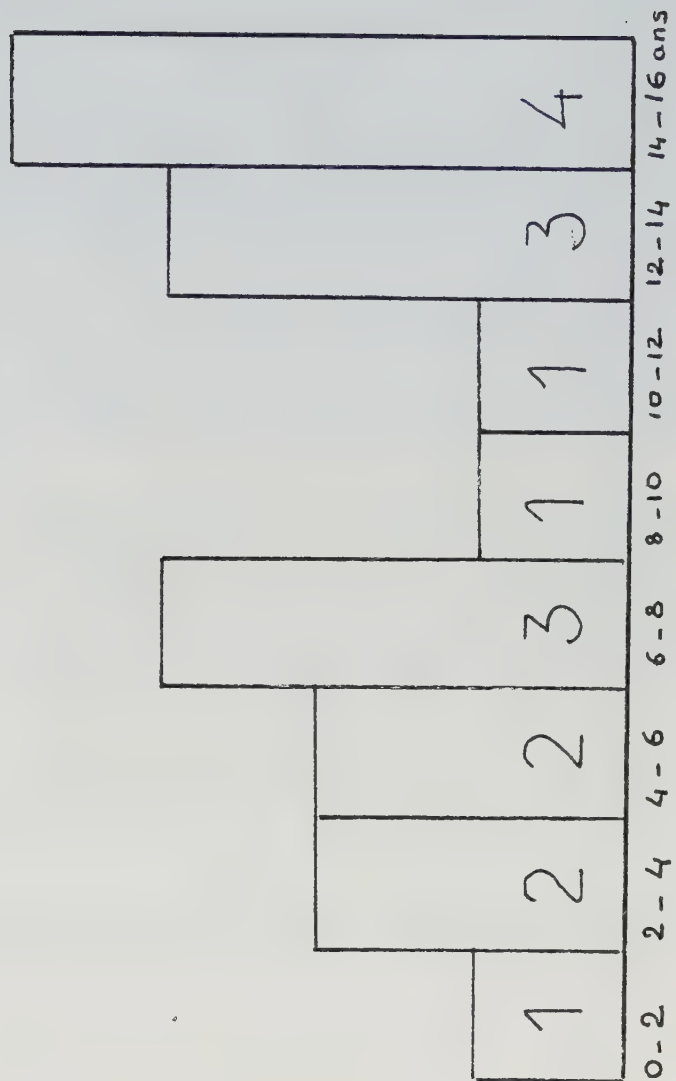
Nous avons vu que la fréquence de la G.E.M. chez l'enfant n'est pas négligeable. Nous avons donc retenu 17 observations sur 235 biopsies rénales de néphropathie glomérulaire, ce qui représente une fréquence de 8,5 %, légèrement inférieure à celle retrouvée dans une autre série française, celle de HABIB (62) : 37 cas sur 406 biopsies, soit 10 %. WHITE (119) rapporte lui 2 cas seulement de G.E.M. sur 145 biopsies rénales pour syndrome néphrotique chez l'enfant. BOHLE (21 bis) trouve une fréquence de 4 % parmi les glomérulonéphrites de l'enfant.

Les variations importantes de fréquence entre les séries anglo-saxonnes et françaises chez l'enfant peuvent faire discuter une incidence géographique ou ethnique, mais cette fréquence reste nettement inférieure à celle des séries adultes : 15 à 30 % (19 - 122 - 120).

L'âge de découverte de la maladie dans nos observations varie de 2 ans à 15 ans, répartis en 9 cas entre 2 et 10 ans et 8 cas entre 10 et 15 ans. Chez l'enfant des observations sont rapportées à tous les âges (2 cas à 8 et 10 mois dans la série de HABIB -62). L'âge moyen de début varie chez l'adulte entre 30 et 50 ans selon les séries (16 - 30 - 56 - 60).

Nous ne retrouvons par la prépondérance masculine signalée par la plupart des séries, avec 9 filles pour 8 garçons (30 - 60 - 63) ; par contre, nous confirmons la part importante des examens systématiques dans la découverte initiale de la protéinurie avec dans 7 cas la mise en évidence de la protéinurie lors d'une analyse d'urine à la visite scolaire ou avant une vaccination, dans 1 cas une analyse systématique devant une asthénie isolée, et un autre lors d'une hospitalisation pour épistaxis, soit 50 % de découverte systématique, fréquence retrouvée par HABIB (63) avec 27 cas sur 50 et CHAVAZ 50 % (30), mais qui paraît inférieure dans les autres séries d'adulte où elle est mentionnée (46 - 60). Ceci peut s'expliquer par la fréquence des analyses d'urines systématiques chez l'enfant et à l'avantage de pouvoir préciser à quelques mois près (une année maximum) le début réel de la maladie en se référant à la dernière analyse d'urines. Dans les 8 cas restant la protéinurie a été découverte à l'occasion d'un épisode pathologique intercurrent : 3 fois après une angine dont une fois après un tableau de glomérulonéphrite aiguë (observation n° 13), 4 fois en raison d'un syndrome oedémateux, en général discret, une seule fois très important (observation n° 15) et dans le dernier cas en raison d'une dysurie (observation n° 14).

Répartition selon l'âge



Nous n'avons pas retrouvé d'antécédents particuliers (en dehors peut être de la fréquence des affections O.R.L.), ni de pathologie associée à la néphropathie sauf dans 3 observations sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre concernant l'étiologie et la pathogénie de la G.E.M. (observation n° 9 : péricardite rhumatismale 1 an plus tôt - observation n° 14 : granulomatosse septique - observation n° 17 : pyélonéphrite).

Le délai entre le début présumé de la néphropathie et la date de la biopsie rénale est variable de 3 semaines à 8 ans, en moyenne de 2 ou 3 mois.

Les symptômes cliniques présents au moment du diagnostic correspondent aux données habituelles de la littérature. En dehors des angines et du tableau de granulomatosse septique, nous n'avons pas trouvé de manifestations extra-rénales hormis un syndrome polyarthralgique fébrile (observation n° 9), symptôme rapporté par HABIB dans 6 de ses observations (76).

Il existait des oedèmes à l'examen clinique dans 7 cas (40 % des cas), généralement très discrètes (bouffissure des paupières, petit godet pré tibial) 4 cas, plus rarement sous-cutanés généralisés 2 cas, une seule fois importants avec ascite et épanchement pleural.

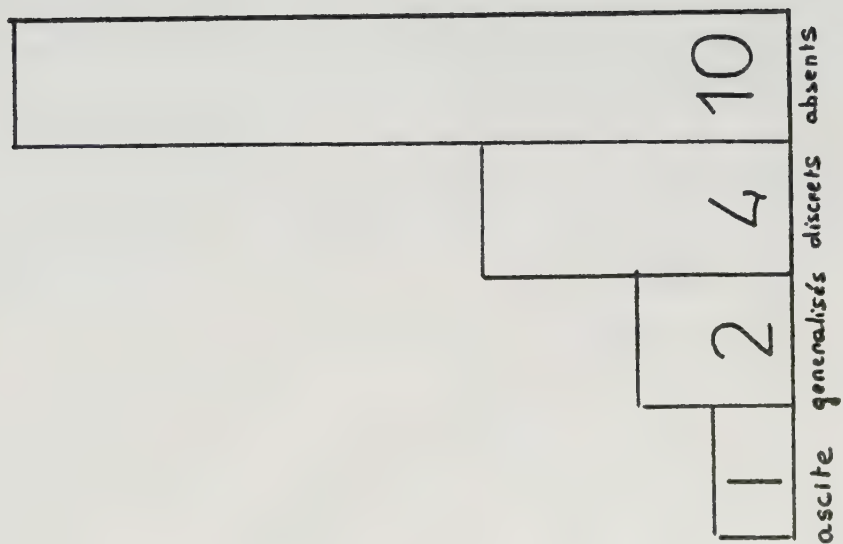
La tension artérielle a toujours été normale au début sauf dans un cas (observation n° 4) avec T.A. à 14/8 à 6 ans. HABIB cite un cas d'H.T.A. révélatrice de la néphropathie (62) et 3 cas d'H.T.A. initiale (106). Cependant OLBING (94) rapporte 3 cas avec H.T.A. initiale sur 9 G.E.M. chez l'enfant. La fréquence de l'H.T.A. est beaucoup plus élevée chez l'adulte, variant de 25 à 45 % selon les séries (19 - 30 - 46).

Une hématurie macroscopique a été observée, toujours précoce et très transitoire, dans 3 cas.

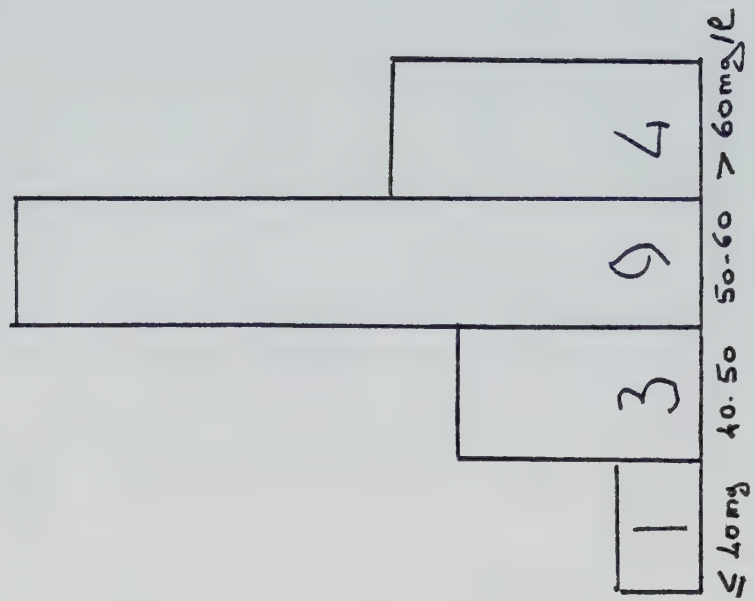
Les données biologiques concordent également avec celles que l'on rencontre dans les différentes séries publiées (16 - 30 - 46 - 60 - 62 - 93 - 98 - 100 - 107 - 108).

La protéinurie est un symptôme constant et nous l'avons vu révélateur de la néphropathie dans la moitié des cas. Elle est le plus souvent modérée, comprise entre 2 et 5 g/24 h dans 10 cas (60 %), supérieure à 5 g/24 h dans 3 cas et inférieure à 2 g dans 4 cas. Elle a été trouvée généralement moyennement sélective dans 12 cas, non sélective dans 2 cas, sélective ou très sélective dans 2 cas. Chez un même enfant elle est très variable d'un jour à l'autre. Elle ne s'accompagnait pas de syndrome néphrotique biologique dans 5 cas seulement.

Le syndrome néphrotique n'est donc pas constant, mais il était présent au moment du diagnostic dans les 12 cas restants (70 %), ce qui est la proportion généralement observée. Il s'agit en général d'un syndrome néphrotique peu intense sauf dans un cas



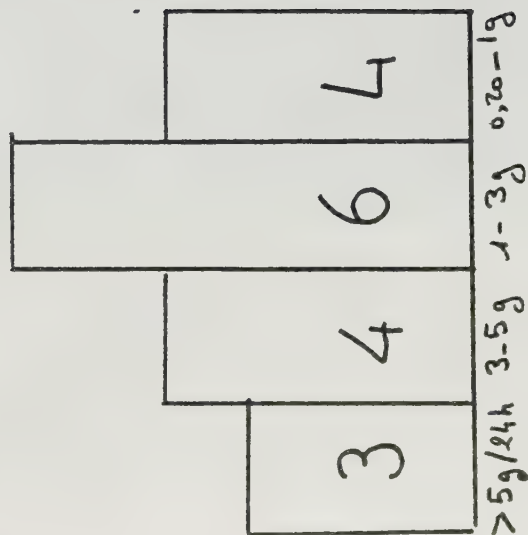
Oedèmes



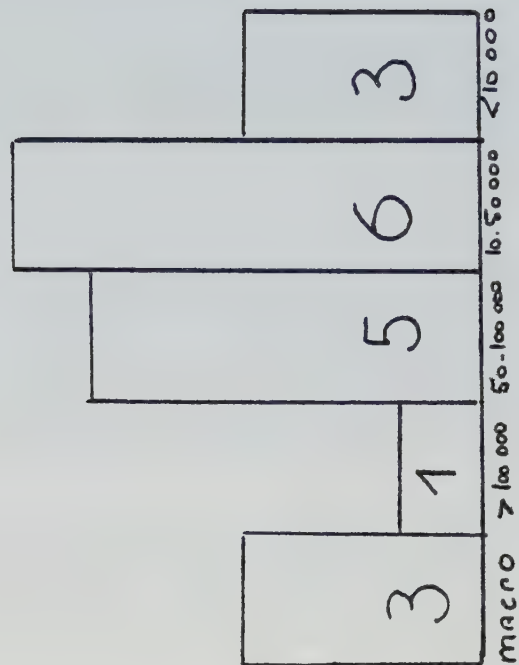
Protéines sériques



Lipidémie



Protéinurie



Hématurie

(observation n° 15). Nous avons vu qu'il ne s'accompagnait d'œdèmes que dans 7 cas. Le taux des protéines sériques est modérément abaissé entre 50 et 60 g/l dans 9 cas, une seule fois en dessous de 40 g/l avec 2 fois seulement une albuminémie inférieure à 20 g/l. Les 2-globulines sont augmentées entre 15 et 20 % dans 4 cas, supérieures à 20 % dans 5 cas (1 fois à 27 % et 32 %).

Il existe des perturbations lipidiques dans 10 cas sur 12 de syndrome néphrotique, généralement peu marquées avec des lipides totaux entre 10 et 15 g/l dans 6 cas, 1 seule fois à plus de 15 g/l et un cholestérol entre 2,50 et 4 g/l dans 6 cas également, 4 fois supérieur à 4 g/l.

Nous n'avons pas vu apparaître de syndrome néphrotique chez les enfants qui n'en présentaient pas au moment du diagnostic. Chez les enfants qui ont pu être suivis régulièrement, nous avons pu voir que ce syndrome néphrotique est transitoire et disparaît le plus souvent en quelques mois (3 mois à 1 an), pouvant réapparaître par la suite au cours de poussées évolutives de la néphropathie (observation n° 1 et n° 7), parfois tardivement 4 à 7 ans après le début clinique.

Nous n'avons pas observé de complications liées à ce syndrome néphrotique, ni infectieuses en dehors de 2 ou 3 infections urinaires asymptomatiques, ni métaboliques. Il n'y a jamais eu de symptomatologie évoquant une thrombose des veines rénales.

Si une hématurie macroscopique n'a été rencontrée que 3 fois, une hématurie microscopique est affirmée dans 14 cas sur 17 (82 %). Elle est généralement présente au moment du diagnostic (11 cas) mais elle est variable et transitoire (elle ne persiste pas dans 3 cas, après un an d'évolution et dans un seul cas lors du dernier bilan). Cette hématurie est également pratiquement constante dans la série de HABIB (62) mais elle serait beaucoup moins fréquente chez l'adulte : 30 à 50 % (19 - 30 - 46 - 93). Elle est cependant généralement modérée, 4 fois seulement supérieure à 100 000 G.R./mn au compte d'Addis.

La fonction rénale a toujours été trouvée normale sauf dans 2 cas : observation n° 8, où la clearance de la créatinine est trouvée à deux reprises à 60 puis 88 ml/mn/1,73 m² et observation n° 15, avec présence d'une urée supérieure à 1 g/l transitoirement. Dans la série de HABIB, il n'y a que 2 cas d'hyperazotémie initiale transitoire sur 50 (106).

L'insuffisance rénale initiale paraît moins exceptionnelle chez l'adulte, entre 10 et 40 % selon les séries (30 - 46 - 60 - 93 - 108) ce qui peut s'expliquer par le diagnostic plus tardif d'une néphropathie qui évolue longtemps à bas-bruit. Il peut d'ailleurs s'agir soit d'une hyperazotémie transitoire au cours d'un syndrome néphrotique, soit d'une insuffisance rénale progressive faisant découvrir la G.E.M..

C: 50 ± 15 unités

C3: 80 ± 15 mg/ 100ml

C4: 30 ± 15 ng/100 ml

Obs.	Complém.	C 3	C 4
1	46	145	39
2	45	76	24,8
3	50	100	52
4	38	101	54
5	43	70	21
6	32	108	29
7	37	151	78
8	40	90	38
9	31	72	34
10	60	-	-
11	21-22		
12	43		
13	40		
14	70		
15	47		
16	53,7		
17	N		

Le reste du bilan biologique n'apporte pas d'élément supplémentaire. Le complément sérique total a toujours été normal sauf dans un cas (où les fractions C.3 et C.4 étaient normales) et les fractions C.3 et C.4 dosées dans 11 cas étaient également dans les limites normales. Dans la série de HABIB, il est noté un abaissement significatif du taux de C.4 (76). Les anticorps antistreptococciques (A.S.L. - A.S.H. - A.S.K.) ont été dosés 8 fois lors du diagnostic et trouvés à des taux normaux. Les stigmates biologiques du Lupus (cellules L.E., anticorps antinucléaires, anti-D.N.A.) ont été recherchés 15 fois sur 17 lors du bilan initial et sont restés négatifs sauf dans 1 cas (observation n° 2 : avec anticorps anti-nucléaires positifs à 1/64, d'aspect réticulé non recontrôlés par la suite), et en particulier dans l'observation n° 9 où il existe un antécédent de péricardite un an avant la découverte de la protéinurie. Aucun diagnostic de Lupus n'a été fait par la suite.

L'antigène Australia a été recherché dans 5 cas, mais sa recherche a toujours été négative et nous n'avons retrouvé aucun antécédent d'hépatite chez ces enfants. Nous n'avons jamais trouvé de glucosurie orientant vers un syndrome tubulaire. Il n'y a pas eu d'exploration immunologique particulière (recherche d'anticorps anti-tissus, immuns complexes circulants, cryoglobuline, dosage des Ig E, ...). Un dosage des anticorps anti-membrane basale tubulaire a été demandé toutefois dans l'observation n° 17.

Nous allons analyser maintenant l'évolution de la G.E.M. dans nos observations.

Nous nous sommes heurtés aux mêmes difficultés méthodologiques que celles qui sont citées par les différents auteurs : sur nos 17 malades, deux ont été totalement perdus de vue, 4 n'ont pas été suivis après la biopsie et nous n'en avons que des nouvelles tardives et incomplètes après plusieurs années de silence, à la suite de lettres de rappel, et 11 ont été suivis régulièrement par une visite annuelle : en moyenne, soit dans le service, soit dans l'hôpital qui nous les avait adressés, soit par leur médecin traitant.

Les 15 malades dont nous connaissons l'état récent ont été suivis sur des périodes allant de 1 à 12 ans, avec une moyenne de 4 ans. Les possibilités évolutives sont définies ainsi :

- Rémission : absence d'anomalies urinaires (protéinurie nulle, compte d'Addis normal) avec des fonctions rénales normales ;
- Amélioration : disparition du syndrome néphrotique avec persistance d'une protéinurie modérée, avec ou sans hématurie et des fonctions rénales normales ;
- Etat stationnaire : persistance d'une protéinurie importante ou du syndrome néphrotique avec conservation ou fonctions rénales normales ;

OBS.	Age de début.	Symptomes cliniques lors de la PBR			Mode de découverte	Durée d'évolution	Etat actuel
		syndrome néphrotique	hématurie	protéinurie isolée			
1	7 ans 1/2	+	-	-	oedèmes	12 ans	protéinurie persistante : 0,50 g/24 heures
2	10 ans	+	-	-	angine	11 ans	protéinurie persistante : 3 g/24 heures
3	12 ans 1/2	+	+	-	angine	6 ans 1/2	rémission (?)
4	6 ans 1/2	+	+	-	avant vaccin		non suivi
5	3 ans	+	+	-	avant vaccin		non suivi
6	13 ans	-	+	+	asthénie	6 ans	protéinurie persistante : 3,50 g/24 heures
7	15 ans	+	+	-	oedèmes	6 ans	protéinurie persistante : 1 g/24 heures
8	6 ans	+	-	-	?	13 ans	protéinurie persistante : 3,20 g/24 heures
9	14 ans 1/2	+	-	-	syndrome polyarthralgique fébrile	3 ans 1/2	Rémission (?)
10	13 ans	-	+	+	école	2 ans	Rémission (1 an)
11	15 ans	-	+	+	école	2 ans	Rémission
12	9 ans 1/2	+	+	-	école	18 mois	Rémission depuis qq mois
13	14 ans 1/2	+	+	-	G.N.A.	15 mois	protéinurie pers. 0,30g/jour
14	5 ans 1/2	-	+	+	dysurie	2 ans	HTA avec 4 fonctions rénales
15	2 ans	++	+	-	oedèmes + insuff. rénale	1 an	Rémission (6 mois) Fonctions rénales normales
16	3 ans	+	+	-	oedèmes	3 ans	Rémission (1 an)
17	7 ans	-	+	+	pyélonéphrite	2 ans	protéinurie pers. 0,30g/24h

- Aggravation : augmentation de la protéinurie ou apparition d'une insuffisance rénale.

Lors du dernier contrôle, 7 enfants (40 %) sont en rémission dont 6 depuis au moins 6 mois pour des G.E.M. évoluant entre 1 et 6 ans. Parmi ces 7 enfants, 2 n'ont jamais présenté de syndrome néphrotique et 5 ont eu un syndrome néphrotique pendant 8 mois ou moins, d'intensité variable, notamment dans l'observation n° 15 où il était très intense avec hyperazotémie initiale. Dans les 5 cas qui ont été suivis régulièrement en consultation, on peut voir que la rémission s'est installée progressivement, avec disparition du syndrome néphrotique, diminution puis disparition de l'hématurie et de la protéinurie entre 8 mois et 2 ans et demi après la biopsie, en moyenne dans la 2ème année. Ces 5 cas ont évolué d'un seul tenant sans rechute du syndrome néphrotique.

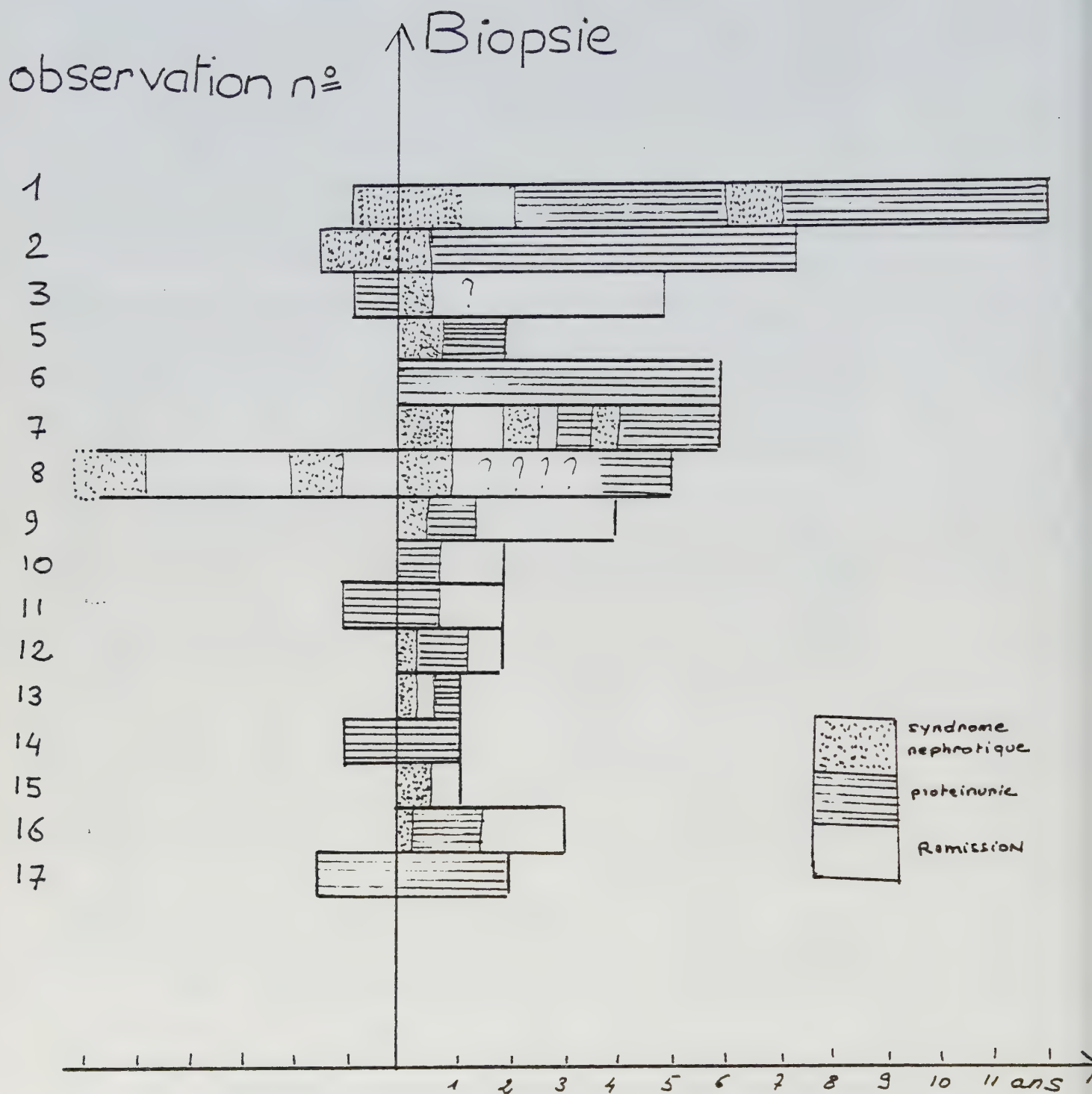
4 enfants sont améliorés dont 1 évoluant depuis 13 ans (observation n° 1) et un autre depuis 6 ans (observation n° 7). Ces deux enfants ont présenté des rémissions 2 ans et 1 an après la biopsie, rémission transitoire pendant 1 an environ. Les deux autres n'ont qu'une protéinurie très modérée ayant diminué progressivement depuis la biopsie. L'un d'eux n'avait pas de syndrome néphrotique initial.

3 enfants sont stationnaires avec des protéinuries de l'ordre de 3 g par 24 heures, sans syndrome néphrotique lors du dernier contrôle. Dans 1 cas (observation n° 6) il n'y avait pas de syndrome néphrotique initiale ; 1 autre cas (observation n° 2) évolue depuis 9 ans mais on ne connaît pas l'évolution entre 1972 et 1978 ; 1 autre cas évolue depuis 13 ans, semble-t-il avec une rémission prolongée de plusieurs années après les symptômes initiaux mais on ne connaît pas l'évolution intermédiaire depuis la biopsie en 1973 (observation n° 8).

Enfin, 1 enfant est aggravé, avec un an après la biopsie et 2 ans après la découverte de la protéinurie, une H.T.A. importante et une insuffisance rénale avec une clearance de l'innuline à 64 ml/mn/1,73 m² (observation n° 14) alors que la protéinurie est très modérée. Il n'avait pas de syndrome néphrotique au moment de la biopsie.

Dans l'observation n° 3, la malade vient d'avoir une grossesse normale, sans albuminurie, ni H.T.A., avec un accouchement normal, 6 ans après le diagnostic, à l'âge de 18 ans alors qu'elle est en rémission depuis une durée non précisée.

Au total 11 enfants sur 15 sont guéris ou améliorés, ce qui va dans le sens d'une évolution très favorable. Il ne paraît pas y avoir de rapport entre l'importance des signes cliniques et biologiques initiaux et la sévérité de l'évolution. Par contre, sur les 3 enfants qui présentent une protéinurie importante, 2 évoluent depuis plus de 8 ans avec des rémissions incomplètes et reposent le problème de l'évolution à long terme de la G.E.M.



Evolution d'ensemble des G.E.M.

Dans la littérature, le pourcentage des rémissions est variable. Il se situe autour de 50 % dans la série de HABIB (63) (26 rémissions dont 17 complètes sur 50 cas), et dans la revue des cas chez l'enfant dans l'étude rétrospective de ROW et CAMERON (107) ce pourcentage est également de 49 %. Il est bien inférieur dans les séries publiées chez l'adulte, entre 10 et 30 % (16 - 30 - 46 - 50 - 56 - 60 - 98). Les rémissions surviennent exceptionnellement dans les premiers mois d'évolution, généralement après un an, dans les 3 premières années pour GLUCK (60), entre 7 et 26 mois pour POLLAK (100), en 3 ans pour HABIB (63) qui en confirme l'installation progressive avec une protéinurie qui décroît lentement en plusieurs mois, voire plusieurs années. Toutes les séries signalent que ces rémissions sont souvent incomplètes avec des rechutes se traduisant plus souvent par la réapparition d'une protéinurie modérée que d'un syndrome néphrotique. Ces rechutes pouvant survenir dans un délai variable de quelques mois à plusieurs années, plus de 8 ans parfois, ce qui explique qu'il faut un recul suffisant pour parler de guérison clinique. Celle-ci a cependant pu être affirmée par l'histologie comme nous le verrons au chapitre anatomo-pathologique dans quelques observations privilégiées (8 - 56 - 94).

Quant à l'évolution défavorable vers l'insuffisance rénale, elle paraît également moins fréquente chez l'enfant : 8 % dans la série de HABIB (106) avec 5 insuffisances rénales en 18 mois à 5 ans après le début clinique, 4 % d'insuffisance rénale sur les 82 enfants de la série rétrospective de ROW et CAMERON (107) contre 19 % chez les adultes dans la même série. Dans les séries chez l'adulte la proportion d'insuffisance rénale atteint 30 à 50 %. Mais les chiffres varient considérablement de 7 % pour GLUCK (60) où la durée moyenne d'observation est de 30 mois à 50 % dans celle de FRANKLIN où les malades sont suivis plus de 5 ans. Cette proportion semble bien augmenter avec la durée d'évolution. Cette insuffisance rénale apparaît cependant dans des délais très variables : quelques mois à plusieurs années après le début clinique, argument en faveur de formes d'emblée beaucoup plus sévères, les autres ayant une évolution inexorable vers l'insuffisance rénale mais extrêmement lente, avec 76 % de survie à 10 ans pour NOEL (93) et 95 % de pronostic favorable à 8 ans pour LEGRAIN (83).

Pour tous les auteurs, l'existence et surtout la persistance d'un syndrome néphrotique, au delà de 3 ans, est un élément de fâcheux pronostic (60 - 63 - 83 - 93 - 98 - 106 - 107) de même que l'existence d'une H.T.A. ou d'une altération initiale des fonctions rénales qui serait soit le témoin d'une évolution d'emblée sévère, soit d'une néphropathie déjà avancée lors du diagnostic. Enfin le pronostic paraît plus favorable chez l'enfant que chez l'adulte, avec beaucoup plus de rémissions complètes et un pourcentage d'évolutions défavorables bien inférieur, du moins à court terme, ce que confirme bien l'analyse de nos observations.

Il reste à envisager le problème de la grossesse qui est une question importante à poser à la fin de l'âge pédiatrique. Ce problème a été étudié dans plusieurs séries (83 - 93). Dans la série de NOEL, 7 femmes ont eu 9 grossesses dont 7 sans problèmes. Dans celle de LEGRAIN, 6 femmes ont accouché de 9 enfants normaux, 2 fois la grossesse a été normale malgré le syndrome néphrotique et 2 fois la grossesse a révélé la protéinurie, 1 fois la protéinurie a disparu au cours de la grossesse. L'évolution de la grossesse, en l'absence d'H.T.A. ou d'insuffisance rénale, paraît donc habituellement très bonne.

C'est volontairement que nous n'avons pas abordé le problème du traitement qui sera étudié dans un autre chapitre.

CHAPITRE IV

T R A I T E M E N T

Nous allons voir dans ce chapitre le problème thérapeutique posé par la G.E.M. et dont l'analyse est particulièrement complexe, d'abord à cause de la lenteur d'évolution habituelle de cette néphropathie qui peut s'étaler sur plus de 10 ans ce qui rend très difficile l'étude d'un protocole de traitement, ensuite du fait de la possibilité de rémissions prolongées ou d'amélioration notable en dehors de tout traitement susceptible d'être actif, surtout chez l'enfant, et enfin du fait de l'absence de critères d'efficacité pour juger de l'effet thérapeutique.

Il n'y a pas de critères histologiques de guérison. Les preuves anatomiques de guérison demeurent exceptionnelles et il est bien difficile d'imposer une biopsie aux patients qui vont bien dans une maladie où le pronostic d'ensemble n'est pas défavorable. La protéinurie est très variable d'un jour à l'autre et décroît très lentement, spontanément dans les cas de guérison ou d'amélioration. Elle constitue pourtant le seul critère appréciable pour l'instant. Dans la littérature, le nombre de malades est souvent restreint pour l'étude contrôlée d'un traitement. Il n'y a pas de protocole thérapeutique qui fasse l'unité, ce qui explique des attitudes thérapeutiques variées et variables chez le même auteur selon l'époque du diagnostic.

Cependant le fait que les possibilités évolutives ne se soient précisées qu'avec l'augmentation du temps d'observation et le fait que le pronostic soit parfois assez péjoratif chez l'adulte, ont justifié de nombreuses recherches thérapeutiques et nous allons rappeler brièvement les moyens utilisés.

Le traitement symptomatique est celui du syndrome néphrotique en général, régime hyperprotidique associé au régime sans sel et aux diurétiques en cas de syndrome néphrotique clinique avec prise de poids, oedèmes, etc... donc en cas de poussée de la néphropathie. On insiste actuellement sur le traitement de l'hyperlipidémie du syndrome néphrotique comme prévention du risque cardio-vasculaire futur, surtout chez l'enfant (30 bis - 40). L'hyperlipidémie du syndrome néphrotique est surtout une hyperbetalipoprotéinémie qui justifierait des mesures diététiques avec réduction de la ration lipidique à 30 % environ des calories totales en privilégiant les graisses polyinsaturées (tournesol - maïs - margarines spéciales) aux dépens des graisses d'origine animale. Ces mesures diététiques sont généralement suffisantes en cas de perturbations modérées, comme c'est généralement le cas dans la G.E.M.. En cas d'anomalies plus importantes, elles peuvent être associées à un traitement médicamenteux type clofibrate

(LIPANTHYL) qui tend cependant à être abandonné chez l'adulte du fait des effets secondaires (gynécomastie, augmentation du risque de lithiase biliaire et de cancer digestif) (61 bis).

Parmi les thérapeutiques à visée curatrice, la corticothérapie a été largement employée avec des protocoles variés et avec des durées de traitement variables, et en exposant aux complications habituelles que nous ne détaillerons pas.

Les immunosuppresseurs sont utilisés dans le traitement du syndrome néphrotique depuis un quinzaine d'années. Ils agissent avec un double mécanisme (blocage de la réponse anti-corps primaire et de la formation d'anticorps circulants associé à une action anti-inflammatoire). La mechllorethamine ou CARYO-LISINE a été utilisée la première à la dose de 1 mg/kg. Elle est actuellement abandonnée du fait de sa mauvaise tolérance veineuse et du risque hématologique précoce et important. L'azathioprine ou IMURAN, antipurine qui agit par compétition au niveau du métabolisme cellulaire, entraîne des pancytopénies d'installation brutale, parfois irréversibles et est abandonnée chez l'enfant.

Parmi les agents alkylants, le cyclophosphamide ou ENDOXAN est surtout utilisé dans les pays anglo-saxons à la dose de 2 à 5 mg/kg/jour. En plus des perturbations immunologiques, il expose à une alopecie très fréquente mais réversible, à un risque de cystite hémorragique et à une toxicité gonadique décrite chez l'adulte et chez l'enfant à la période prépubertaire et pubertaire en relation avec la dose totale administrée (106). On lui préfère en FRANCE le chlorambucil (Chloraminophène) à la dose habituelle de 0,2 mg/kg/jour qui aurait la même efficacité que l'ENDOXAN et moins d'effets toxiques immédiats. Sa toxicité gonadique, fonction de la dose paraît cependant inévitable au delà d'un certain seuil (24).

Ces traitements immunosuppresseurs imposent une surveillance hématologique très stricte, hebdomadaire. Ils augmentent le risque de surinfection en particulier mycosique ou viral (candidose, pneumocystis, C.M.V., ...). Ils entraînent une toxicité gonadique certaine avec azoospermie chez l'homme, souvent définitive au delà de 3 mois de traitement. Enfin, il faut redouter la survenue d'affections malignes à long terme. Le schéma thérapeutique est variable selon les auteurs de 8 semaines à un an, en moyenne 3 à 6 mois. Certains auteurs les associent à la poursuite de la corticothérapie.

Enfin, le dernier type de traitement utilisé est l'indométacine (INDOCID) anti-inflammatoire non stéroïdien dont l'utilisation a été prônée par MICHIELSEN en 1966. Cette thérapeutique agit sur la perméabilité capillaire en réduisant la protéinurie de manière non spécifique. Elle est utilisée à la dose de 1 à 3 mg par kg avec une posologie progressive, de manière prolongée de 6 mois à 2 ans, avec souvent rechute fréquente et immédiate à l'arrêt du traitement. Le traitement peut s'accompagner de cépha-

lées, de manifestations allergiques (éruptions, oedèmes, éosinophilie) ou digestives (ulcère, gastrite, hémorragie digestive). Enfin, un retentissement rénal a été décrit avec diminution de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal chez les patients atteints de syndrome néphrotique, augmentation de la créatinine sérique, et apparition d'insuffisance rénale chez le petit enfant en particulier (47 - 79).

La réponse à ces différents traitements est très difficile à définir dans le cas de la G.E.M. pour les raisons citées au début de ce chapitre et ne peut être appréciée qu'à postériori, ce qui justifierait des protocoles randomisés de traitement.

- EHRENREICH (50) prend comme définition de la réponse positive, une disparition des oedèmes et une diminution significative de la protéinurie (plus de 50 %) pendant ou immédiatement après le traitement ;
- BARIETY (78) définit une bonne réponse comme la disparition des signes cliniques et biologiques dans l'année qui suit la fin du traitement, et une réponse partielle si la protéinurie diminue de plus de 50 % dans le même délai.

Nous allons essayé d'étudier ce problème thérapeutique à partir de nos observations puis nous comparerons nos résultats aux données de la littérature.

Dans notre série 10 enfants sur 17 ont eu une thérapeutique à visée curative en plus d'un éventuel traitement symptomatique.

8 enfants sur les 10 ont eu une corticothérapie isolée ou associée à un traitement, en cures variant de 6 semaines à une année. 2 fois cette corticothérapie a été arrêtée au bout de 6 mois en raison de l'apparition d'un facies cushingoïde dont une fois avec présence de vergetures indélébiles.

4 fois la corticothérapie a correspondu à une diminution (1 fois) (observation n° 5) de la protéinurie ou à une disparition de la protéinurie (3 fois) (observations n° 1 - 7 - 8) progressivement sous traitement mais de manière transitoire (respectivement 1 an, 2 fois quelques mois, 5 ans). Il s'agissait chaque fois d'un traitement à pleines doses (2,5 mg/kg/jour) prolongé au moins 6 mois.

Dans les 4 autres cas, le traitement corticoïde a été utilisé soit à faible dose (observation n° 4) soit à fortes doses mais de courte durée (6 semaines) et n'a pas fait la preuve de son efficacité sur le taux de la protéinurie (observations n° 9 - 15 - 16), ce qui a motivé avec le diagnostic histologique l'arrêt du traitement au bout de ce laps de temps.

Parmi ces 8 enfants traités par les corticoïdes, actuellement, deux n'ont pas été revus (observations n° 4 - 5), 3 sont en rémission (observations n° 9 - 15 - 16) avec un recul pour la rémission de 2 ans, quelques mois et 2 ans, 2 sont améliorés (observation n° 1 - 7) et 1 est stationnaire (observation n° 8).

obs.	Symptôme lors du diagnostic	Traitement - résultat immédiat	Complications	Durée d'évolution	Etat actuel
1	SN	- corticoïdes 2 mg/kg - 1 an : N - corticoïdes 2 mg/kg - 1 an : R - chloraminophène - 6 mois : N + corticoïdes 1/2 mg/kg : N - ENDOXAN - 2 mois : A - INDOCID - 2 x 3 mois : N	syndrome cushin- goïde = arrêt neutropie sévère = arrêt	12 mois	Plus de traitement depuis 1973 Protéinurie persistante : 0,50 g/24 heures
2	SN	- chloraminophène - 8 mois : N		11 ans	Plus de traitement depuis 1970 Protéinurie persistante 3g/jr
3	SN + H	- Caryolysine 1 mg/kg : N - chloraminophène - 2 mois : ?		6 ans	Rémission depuis 1 an
4	SN + H	- Caryolysine 1 mg/kg : N - chloraminophène + corticoïdes 3 mois : N		?	?
5	SN + H	- corticoïdes 2 mg/kg - 4 mois : A + INDOCID - 1 mois : A		1 an	Protéinurie persistante : 1, 50 g/24 heures
7	SN + H	- chloraminophène - 2 mois : N - corticoïdes 2 mg/kg/6mois : R - corticoïdes 2 mg/kg/6mois : R (quelques mois)	syndrome cushin- goïde vergetures indéli- biles	6 ans	Plus de traitement depuis juin 1975 Protéinurie : 1 g/24 heures
8	SN	- corticoïdes - 1 an : R (5 ans) - corticoïdes - 1 mois : Alb = 0 - corticoïdes - 1 mois : N		13 ans	Albuminurie : 3,20 g/24 h.
9	SN	- corticoïdes 2 mg/kg/6 sem : N		3 ans 1/2	Rémission (26 mois)
15	SN + H	- corticoïdes 2 mg/kg/1mois : N		1 an	Rémission (6 mois)
16	SN + H	- corticoïdes 2 mg/kg/1mois : N		3 ans	Rémission (1 an)

SN : syndrome néphrotique
H : hématurie
R : rémission
A : améloration
N : effet nul sur la protéinurie

2 enfants ont eu une cure de CARYOLYSINE (1 mg/kg) relayée dans les deux cas par le chloraminophène (observations n° 3 - 4). Il n'y a pas eu d'effet de la cure de caryolysine sur la protéinurie. Parmi ces deux enfants, un n'a pas été revu récemment, l'autre est en rémission et vient d'avoir une grossesse et un accouchement normal.

5 enfants ont eu un traitement par le chloraminophène (observations n° 1 - 2 - 3 - 4 - 7) pendant des périodes de 3 à 6 mois, isolément dans 2 cas, associé à une corticothérapie à faibles doses dans 2 cas.

Dans 3 cas il n'y a eu aucun effet sur la protéinurie (observations n° 1 - 2 - 7) ; dans 1 cas il y a eu diminution sensible de la protéinurie, dans 1 cas on ne sait pas l'évolution intermédiaire mais le malade est en rémission actuellement (observation n° 3). Lors du dernier contrôle : 1 n'a pas été revu (n° 5), 2 sont améliorés (n° 1 - 7) et 1 est stationnaire (n° 2).

1 enfant a eu une cure d'ENDOXAN, 150 mg/jour pendant 2 mois, après échec de la corticothérapie, du chloraminophène et de l'INDOCID.

Ce traitement a été arrêté au bout de 2 mois en raison d'une leucopénie et n'a pas été repris en raison de la non amélioration de la protéinurie sous traitement. Ce patient dont l'affection évolue depuis 13 ans (observation n° 1) conserve actuellement une protéinurie discrète.

L'INDOCID enfin a été utilisé chez ce premier malade à 2 reprises pendant 4 mois sans effet notable sur la protéinurie (n° 1), et dans un 2ème cas pendant 3 mois avec une diminution de la protéinurie de 3 g à 0,50 g par 24 heures. Ce malade n'a pas été revu récemment (observation n° 5).

Au terme de cette analyse de nos observations, il est bien sûr impossible de tirer des conclusions valables d'un si petit nombre de cas pour chaque protocole thérapeutique utilisé, mais nous pouvons terminer en comparant l'évolution des 10 enfants traités aux 7 enfants qui n'ont pas eu de thérapeutique à visée curative.

Sur les 10 enfants traités, 2 n'ont pas été revus récemment, 4 sont en rémission depuis quelques mois à 2 ans, 2 sont améliorés, 2 sont stationnaires.

Parmi les 7 enfants non traités, 3 sont en rémission, 2 sont améliorés et n'ont qu'une très discrète protéinurie, 2 sont stationnaires avec une protéinurie importante sans syndrome néphrotique, 1 est aggravé avec une H.T.A..

Nous avons donc la même proportion d'évolution favorable dans les 2 groupes, mais c'est toutefois dans le 1er groupe que nous avons le plus de recul et dans le 2ème que nous avons la seule évolution défavorable. D'autre part les rémissions de la protéinurie, complètes ou transitoires sont survenues progressivement et on ne peut réellement affirmer ou infirmer le rôle du traitement dans la survenue de ces rémissions.

Nous allons voir maintenant les résultats obtenus avec ces divers moyens thérapeutiques dans les séries publiées.

La corticothérapie a été largement utilisée mais avec des doses et des durées de traitement très variables et les avis divergent quant à son efficacité :

- dans la série de POLLAK (100) il y a une seule réponse partielle sur 9 patients traités à la prednisone à fortes doses, pendant une moyenne de 4 mois, la réponse survenant 6 mois après le début du traitement.
- pour ROW et CAMERON (107) il n'y a pas de différence significative entre le groupe de 44 patients non traités et les 22 malades traités par les corticoïdes entre 2 et 36 mois.
- pour DUCROT (46) on note 3 réponses aux corticoïdes sur 13 patients traités.
- dans la série de TRAEGER (108) on constate 70 % d'échec à la corticothérapie.
- pour GLUCK (60) il y a eu 2 réponses au traitement sur 16 patients traités moins de 4 mois aux corticoïdes.
- dans la série de HABIB (62-63) il y a 6 rémissions complètes sur 34 enfants traités contre 19 parmi les 37 enfants non traités.
- dans une revue de la littérature en 1975, réalisée par HABIB et Coll. (106) totalisant 209 cas traités aux corticoïdes, on constate 29 rémissions complètes, soit 14 % contre 23 rémissions spontanées sur 64 patients non traités (36 %).

Tous ces auteurs concluent à l'inefficacité du traitement corticoïde qui aurait même comme inconvénient d'augmenter les complications vasculaires et thrombo-emboliques.

Au contraire, EHRENREICH (50) dans une étude rétrospective portant sur 91 adultes et 12 enfants démontre que la corticothérapie à dose suffisante (plus de 40 mg/jour) et en traitement prolongé (8 mois en moyenne) améliore réellement le pronostic, avec 31 améliorations sur 43 patients traités contre 11 sur 44 dans la série témoin, avec une nette diminution des évolutions défavorables dans le groupe traité, en particulier 5 évolutions défavorables sur 5 enfants non traités (3 insuffisances rénales, 2 décès) alors qu'il y a 3 rémissions, 1 amélioration parmi les 7 enfants traités.

De même BOLTON et Coll. (22) dans une étude contrôlée avec la prednisone 60 à 120 mg, 1 jour sur 2, de façon prolongée 14 ou 15 mois, constate une diminution progressive mais nette de la protéinurie dans 71 % des cas de G.E.M., ce qui paraît confirmé par une étude contrôlée aux Etats-Unis (GLASSOCK -58 bis), la mise en route du traitement consistant en 2 perfusions de corticoïdes relayés par la prednisone 2 mg/kg, 1 jour sur 2.

Enfin, LAGRUE et Coll. (78 - 79) suggèrent que l'utilisation de la corticothérapie à doses importantes et pendant une période suffisamment prolongée, en particulier dans les stades précoces de la néphropathie, aurait une réelle efficacité.

L'efficacité du traitement par les immunosuppresseurs est encore plus difficile à analyser en raison de leur fréquente association avec les corticoïdes :

- BARIETY (8) a observé deux cas de guérison histologique chez des patients en rémission complète après un traitement par l'AZATHIOPRINE.
- dans la série de THAUNAT (108) l'efficacité des immunosuppresseurs (CHLORAMBUCIL) a paru décevante avec 60 % d'échecs.
- dans une étude contrôlée avec le cyclophosphamide portant sur 22 malades dont 11 traités pendant un an, DONADIO (44) conclut que le traitement n'a eu d'effet favorable ni sur la protéinurie, ni sur la fonction rénale, ni sur les lésions histologiques glomérulaires.
- HABIB (106) montre 8 rémissions complètes sur 31 enfants traités par le chlorambucil.
- une revue de la littérature (106) sur 55 cas traités par les immunosuppresseurs montre 29 % de rémission complète contre 14 % avec les corticoïdes.
- LAGRUE et Coll. (78) dans un essai contrôlé par le chlorambucil et l'azathioprine a obtenu 9 rémissions complètes sur 16 patients traités pendant 1 an au chlorambucil, mais pas d'effet significatif de l'azathioprine.
- enfin, dans l'étude rétrospective d' EHRENREICH en 1976 (50), l'effet des immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine pendant une moyenne de 7 mois) est difficile à évaluer, mais il suggère que ce traitement pourrait être utile dans les cas qui ne répondent pas au traitement corticoïde.

Enfin, les effets secondaires des immunosuppresseurs, en particulier leur toxicité gonadique avec azoospermie définitive chez l'homme dans la majorité des cas, danger à long terme de la survenue de cancer ou de leucémie, sont des éléments de poids dans la balance de la décision thérapeutique.

Enfin, l'indométacine a été utilisée dans la G.E.M. mais son efficacité sur la protéinurie est moins spectaculaire que dans d'autres formes histologique bien que là aussi les avis divergent selon les auteurs (78 - 79 - 108 - 113).

Au total, il est bien difficile de se faire une idée sur l'efficacité réelle de telle ou telle thérapeutique et la seule comparaison possible est celle des malades ayant reçu un traitement avec les malades non traités :

- dans la série de ROW et CAMERON (107), revue des cas publiés, il y a 69 rémissions complètes chez l'adulte sur 435, dont 35 en l'absence de tout traitement et 40 rémissions complètes chez l'enfant sur 82, dont 25 non traités.

- dans la revue de la littérature de ROYER et HABIB (106), on note 36 % de rémission complète dans le groupe non traité, contre 14 % avec les corticoïdes et 29 % avec les immunosuppresseurs.

- pour THAUNAT (108) il ne semble pas y avoir de différence significative entre la fréquence des rémissions complètes dans les deux groupes, mais la thérapeutique ralentirait significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale à long terme.

- dans la série de HABIB (63) il y a 54 % de rémission complète sur 46 enfants traités contre 71 % parmi les 21 non traités.

- dans la série de CHAVAZ (30) il n'y a pas de différence entre les malades traités et non traités.

- dans l'étude rétrospective d'EHRENREICH (50) portant sur 167 cas il apparaît que l'amélioration clinique est plus fréquente chez les malades traités et que d'autre part il y aurait moins de rechutes et moins d'évolution vers l'insuffisance rénale dans le groupe traité qu'il y ait ou non une bonne réponse thérapeutique.

Au terme de cette analyse les indications paraissent difficile à poser et encore bien davantage sans doute chez l'enfant que chez l'adulte, où les risques encourus paraissent très importants face à une glomérulonéphrite dont le pronostic à court terme du moins n'est pas défavorable.

- LAGRUE et Coll. (79) pronent l'abstention thérapeutique si la protéinurie est faible (moins de 3 g par 24 heures) mais jugent le traitement indispensable en cas de protéinurie importante surtout si elle est associée à un syndrome néphrotique, en commençant par les corticoïdes à doses fortes et pendant une durée suffisante : 3 à 6 mois au minimum, avant d'en juger les effets, relayés par l'INDOCID en cas de résistance, puis par les immunosuppresseurs (chlorambucil ou cyclophosphamide) en dernier recours.

- pour NOEL (93) sur une série de 116 patients non traités le pronostic à long terme paraît très favorable avec 76 % de survie à 10 ans et l'abstention thérapeutique est préconisée.

- pour LEGRAIN et Coll. (83) également l'abstention thérapeutique est justifiée par l'absence d'efficacité prouvée d'une thérapeutique.

- enfin, pour ROYER et Coll. (24) (106) l'abstention thérapeutique est de règle en réservant les possibilités d'essais thérapeutiques aux formes sévères.

C'est également l'attitude adoptée dans le service du Professeur LARBRE, comme le montre l'évolution des attitudes thérapeutiques, au cours des dernières années, dans nos observations, étant donné le pronostic relativement favorable de la G.E.M. chez l'enfant, devant des thérapeutiques qui ont fait la preuve certaine de leur agressivité, mais non de leur efficacité.

CHAPITRE V

ETIOLOGIES - PATHOGENIE

On connaît encore actuellement peu de choses sur les étiologies et la pathogénie de la G.E.M.. Cependant les observations faites à partir des glomérulonéphrites animales spontanées et expérimentales comparées aux données de l'histologie et surtout de l'immunofluorescence, qui montre des dépôts d'immunoglobulines, de complément et de fibrinogène dans certaines glomérulonéphrites humaines ont fait admettre un mécanisme immunopathologique à l'origine de ces glomérulonéphrites.

La G.E.M. correspondrait au modèle des lésions glomérulaires chroniques liées à des complexes immuns circulants solubles, de taille moyenne, avec fixation sur les membranes basales de l'antigène, de l'anticorps et du complément.

En effet deux mécanismes immunologiques ont été mis en évidence dans les glomérulopathies :

- soit production par le malade d'anticorps capables de réagir avec les propres antigènes de la membrane basale glomérulaire, avec fixation de ces anticorps le long des membranes basales sous forme d'un dépôt linéaire ;

- soit production par le malade d'anticorps pouvant réagir avec les antigènes non glomérulaires endogènes ou exogènes, avec formation de complexes antigène-anticorps circulants qui vont être retenus ou filtrés dans la paroi capillaire glomérulaire et apparaissent sous forme de dépôts en grains ou en mottes dans la membrane basale ou le mésangium, en immunofluorescence.

Ce serait ce deuxième mécanisme qui serait en cause dans la G.E.M. (42). Ainsi, expérimentalement, chez le lapin l'injection répétée d'une petite quantité de protéine sérique hétérologue peut provoquer la formation d'anticorps réagissant avec l'antigène en excès pour former des complexes immuns solubles qui vont se déposer sur la membrane basale réalisant une glomérulonéphrite chronique semblable à la G.E.M. humaine (42). Ceci est également le cas dans la néphrite expérimentale de HEYMANN (4) où les dépôts extra-membraneux sont obtenus par des injections répétées, chez le rat, d'un antigène homologue constitué par l'épithélium du tube rénal proximal. L'antigène tubulaire a pu être retrouvé dans les dépôts glomérulaires (59 bis).

Mais si la pathogénie de ces glomérulopathies expérimentales et en particulier le rôle des complexes immuns a été démontré, la raison de leur localisation dans les parois des capillaires glomérulaires est encore mal connue. La taille des

complexes semble jouer un rôle très important ; les complexes de petite taille qui restent dans la circulation sont phagocytés, les complexes de grande taille ne traversent pas la membrane basale et s'accumulent alors dans le mesangium, les complexes de taille intermédiaire encore solubles traversent la membrane basale et se concentrent dans les pédicelles des podocytes où il y a précipitation des complexes, en équilibre dans cette zone avec les complexes solubles (53). La précipitation de ces complexes s'accompagne de phénomènes secondaires (activation du complément, interaction avec les cellules circulantes : polynucléaires, lymphocytes, plaquettes par l'intermédiaire de médiateurs) qui sont à l'origine de l'altération des capillaires glomérulaires (42).

Dans la G.E.M. humaine, l'immunofluorescence a mis en évidence la présence constante d'Ig G qui sont des molécules de poids moléculaire intermédiaire et dans le 1/3 ou le 1/5 des cas la présence de complément sans que l'on puisse faire de différence actuellement entre ces cas et les autres. La nature de l'antigène ou les circonstances étiologiques qui fournissent cet antigène, ainsi que la présence des anticorps correspondants ou des immuns complexes circulants ont pu être mis en évidence chez l'homme dans un petit nombre de cas que nous allons essayer de détailler (95).

La G.E.M. est connue depuis longtemps pour représenter une des formes histologiques de la néphropathie lupique dont elle représenterait 10 à 20 % des cas (124), l'atteinte rénale étant quasiment constante au cours du Lupus (80 à 90 % des cas). L'expression clinique de cette G.E.M. ne diffère pas de celle de la G.E.M. idiopathique en l'absence de signes généraux de l'affection (7). L'histologie est également celle de la G.E.M. idiopathique et ne permet pas le diagnostic étiologique. Toutefois l'immunofluorescence montrerait une plus grande fréquence des dépôts d'Ig A et d'Ig M (71 - 86) et la microscopie électronique permettrait de déceler à un stade précoce des structures microtubulaires dans les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires (86). L'évolution en est lente avec possibilité de rémission spontanée du syndrome néphrotique, en tout cas elle est beaucoup plus favorable que celle de la glomérulonéphrite proliférative diffuse, lésion la plus fréquente dans l'atteinte rénale du Lupus.

L'efficacité du traitement corticoïde est très controversée (7 - 106 - 124). Les symptômes rénaux peuvent précéder de plusieurs mois les signes biologiques (cellules L.E., anticorps anti-nucléaires, et surtout anticorps anti-D.N.A., dosage de C.3, C.4 et C.1q qui sont abaissés) et cliniques du Lupus.

Cette étiologie doit être recherchée systématiquement devant une G.E.M. en particulier chez l'adolescente, mais sa fréquence parmi les G.E.M. de l'enfant est très variable selon les auteurs :

- BIHARI (20) a trouvé un Lupus parmi 5 G.E.M. chez l'enfant ;

- LIBIT (86) a publié 7 cas de Lupus parmi 10 G.E.M. chez l'enfant, le diagnostic de Lupus ayant été postérieur de 1 à 3 ans à la découverte de la néphropathie ;

- et HABIB a dans sa série de 50 cas de G.E.M. chez l'enfant, 2 Lupus (76).

Nous rappelons que nous avons recherché les signes biologiques du Lupus dans nos observations et que les résultats ont toujours été négatifs même dans l'observation n° 9 où il y avait eu une péricardite un an plus tôt, et aucun Lupus n'a été diagnostiqué par la suite.

La néphropathie lupique, type G.E.M., est l'illustration de la néphropathie par dépôts d'immuns complexes circulants D.N.A. - anti-D.N.A. retrouvés dans la paroi des capillaires glomérulaires, l'auto-antigène étant en permanence déversé par les cellules par un mécanisme immuno-allergique. D'autre part une même étiologie, le Lupus, peut provoquer des formes histologiques différentes de glomérulopathie.

Les G.E.M. d'origine toxique et médicamenteuse ont également été bien étudiées. De nombreuses publications font état de l'apparition d'une G.E.M. au cours d'un traitement par les sels d'or (30 - 73 - 95 - 109 - 110). Ainsi TORNROTH (109) a publié une série de 7 G.E.M. chez des patients traités par les sels d'or pour une arthrite rhumatoïde en précisant l'évolution des lésions histologiques et en apportant comme hypothèse pathogénique, l'altération des cellules épithéliales des tubes rénaux par les sels d'or (hypothèse étayée par la constatation d'immunoglobulines et de complément dans la membrane basale des tubes rénaux), mécanisme par lequel un constituant tissulaire pourrait être rendu auto-antigénique.

Le rôle du mercure comme agent étiologique possible a également été démontré. Une G.E.M. mercurielle a même été reproduite expérimentalement chez l'animal par BARIETY (12 bis). Chez l'homme des observations ont été publiées soit au cours de thérapeutiques à base de mercure (diurétiques, traitement anti-syphilitique, pommades...)(28 - 30 - 105) soit lors d'intoxication par inhalation de vapeurs de mercure (30 - 59). L'arrêt du traitement ou de l'exposition au toxique étant constamment suivi de la guérison clinique avec parfois preuve histologique de la guérison de la néphropathie (105).

La D-penicillamine, utilisée pour le traitement d'une cystinurie, d'une maladie de Wilson, d'une arthrite rhumatoïde est également signalée comme cause possible de G.E.M. dans plusieurs observations (6 - 30 - 68). Dans la série de HABIB,

il y a un cas de G.E.M. chez l'enfant après traitement à la D-penicillamine pour une maladie de Wilson (76).

D'autres produits ont été incriminés (Bismuth - Dione - Phénylbutazone - crème de beauté) sans preuve formelle de leur rôle dans la G.E.M..

Dans toutes ces observations, l'antigène responsable ne peut pas être directement le toxique ou le médicament du fait de la grosseur des molécules mais provient soit de la modification d'une protéine plasmatique, soit de l'altération d'un constituant du tube rénal sous l'effet de ce toxique ou de ce médicament.

La source persistante de l'antigène est fournie par l'administration répétée du produit en cause.

Ces étiologies doivent être obligatoirement recherchées devant toute G.E.M., l'arrêt de l'intoxication s'accompagnant de la guérison de la néphropathie.

Nous n'en n'avons pas trouvées dans nos observations.

L'étude des G.E.M. d'origine infectieuse ou parasitaire est également très intéressante. Tout d'abord, des observations récentes ont attiré l'attention sur la présence fréquente de l'antigène Australia qui a pu être mis en évidence par immunofluorescence dans les dépôts glomérulaires avec présence concomitante de l'antigène et de l'anticorps anti-HbS dans le sérum du malade (25 - 35 - 77 - 81). Cette étiologie mérite d'être recherchée chez l'enfant. Elle a été trouvée dans 18 cas sur 52 G.E.M. chez l'enfant avec étude immunologique par BROZSKO (25) et dans 8 cas dans la série de HABIB (76) dont 3 ont présenté une rémission de la néphropathie malgré la persistance de l'antigène Australia.

Nous rappelons que l'antigène Australia a été recherché dans 4 de nos observations et a toujours été négatif.

L'association d'une G.E.M. et d'une syphilis est également rapportée par plusieurs auteurs, avec mise en évidence des anticorps anti-treponèmes dans les dépôts glomérulaires (23 - 58 - 67). Cette étiologie est rapportée chez l'enfant en cas de syphilis congénitale (67 - 76) dont un cas dans la série de HABIB chez un nourrisson qui guérit de sa néphropathie après traitement de la syphilis par la pénicilline. On doit donc penser à cette étiologie en particulier en cas de G.E.M. chez un très jeune enfant.

Le paludisme peut également être en cause avec mise en évidence de l'antigène dans les dépôts glomérulaires (66 - 117). Enfin d'autres étiologies sont fortement suspectées (mononucléose infectieuse, Guillain-Barré, filariose à Loa-Loa) (30 - 12). Dans cet ordre d'idée, on peut se poser la question du rôle déclenchant des infections streptococciques dans nos observations n° 2 - 3 - 13 du rôle des infections O.R.L. à répétition retrouvées avec une grande fréquence dans les antécédents, du rôle des infections

ANTIGENE EXTRINSEQUE

- Viral :

- antigène Australia
- mononucléose infectieuse

- Bactérien :

- infections locales : amygdales, sinus, dents
- streptocoque
- syphilis

- Parasitaire :

- filaire Loa-Loa
- paludisme

- Toxique :

- sels d'or
- mercure
- penicillamine

ANTIGENE INTRINSEQUE

- D.N.A. dans le Lupus érythémateux disséminé
- Antigène du tube rénal proximal
- Antigène de la membrane basale tubulaire avec anticorps anti-membrane basale tubulaire
- Antigènes tumoraux :
 - . antigène carcino-embryonnaire
 - . cancer bronchique, colique, rénal
 - . mélanome
 - . leucose
- Antigènes thyroïdiens avec anticorps anti-thyroglobulines

Antigènes mis en évidence dans les glomérulonéphrites à complexes immuns chez l'homme (d'après O'REGAN)

générales répétées dans l'observation n°14 où l'aspect en immuno-fluorescence est d'ailleurs particulier.

La G.E.M. associée aux affections malignes est également l'objet de nombreuses publications chez l'adulte ou sa fréquence ne paraît pas négligeable surtout après 45 ans (10 % des G.E.M. ?). La découverte de la protéinurie pouvant précéder, révéler ou suivre la mise en évidence de la tumeur. Des études immunologiques dans certaines observations ont permis de mettre en évidence l'antigène tumoral dans les dépôts glomérulaires (37 - 39 - 48 - 85 - 96 - 104) en même temps que les complexes immuns circulants solubles liés à la tumeur et présents précocement dans l'évolution d'une affection maligne. L'association néoplasie-G.E.M. serait généralement de mauvais pronostic pour l'évolution de la néphropathie surtout lorsque la source antigénique ne peut être supprimée (30 -41) mais il y a des observations de rémission de la néphropathie après exérèse de la tumeur (38). Les études immuno-pathologiques chez les patients qui présentent l'association d'une glomérulonéphrite à immuns complexes et d'une tumeur maligne est également d'un grand intérêt pour la compréhension des réactions hôte-tumeur en cancérologie, la tumeur fournissant la source persistante de l'antigène face à une réponse anticorps suffisante pour engendrer les immuns complexes mais incapable d'éliminer l'antigène tumoral. Cette association a été décrite avec des tumeurs variées, en majorité des adénocarcinomes bronchiques ou coliques (48).

L'association glomérulopathie-affection maligne a été exceptionnellement décrite chez l'enfant en cas de tumeur embryonnaire (48 - 111) (tumeur de Wilms - gonadoblastome). Dans la série de HABIB il y a un cas de G.E.M., un an après guérison d'une leucose myélo-monocytaire (76).

D'autres observations enfin mettent l'accent sur le rôle possible d'un antigène tubulaire (soit antigène de la bordure en brosse de l'épithélium du tube proximal reproduisant la néphrite expérimentale de HEYMANN -59 bis-, soit antigène de la membrane basale tubulaire comme l'ont confirmé les néphropathies glomérulaires induites chez le lapin par des anticorps anti-membrane basale tubulaire -102-).

Nous avons vu que c'est par ce mécanisme que se produirait l'atteinte glomérulaire d'origine toxique ou médicamenteuse. OZAWA (96) a suggéré le rôle possible de l'antigène de l'épithélium tubulaire rénal et de l'anticorps correspondant à l'origine de la glomérulopathie chez des sujets présentant un cancer du rein. NARUSE (92) a mis en évidence un dépôt d'antigène tubulaire le long de la paroi du capillaire glomérulaire en immunofluorescence chez 3 malades atteints de G.E.M. Des dépôts de complexes antigène-anticorps liés à l'épithélium du tube rénal ont été également rapportés dans des observations plus récentes de G.E.M. (116).

Enfin des anticorps anti-membrane basale tubulaire circulants ont pu être mis en évidence dans certains cas de G.E.M. (110 bis). Nous en avons trouvé 2 observations chez l'enfant : un cas dans la série de HABIB (76 - 84) et une observation personnelle de Madame FREYCON (57) avec dépôt d'Ig G sur les basales tubulaires, apparition secondaire d'un syndrome tubulaire puis d'une insuffisance rénale 5 ans après le diagnostic de G.E.M..

Un dosage des anticorps anti-membrane basale tubulaire est en cours dans l'observation n° 17 où la G.E.M. fait suite à une pyélonéphrite avec sur la biopsie présence de lésions tubulo-interstitielles.

Une dernière étiologie reste à évoquer, c'est la thrombose des veines rénales. En effet, il apparaît que lorsque l'on fait une biopsie à un patient se présentant avec un syndrome néphrotique associé à une thrombose des veines rénales, l'histologie correspond généralement à une G.E.M.. Ce qui pose le problème du rôle de la thrombose dans l'apparition de la néphropathie (121 - 122). Cependant des observations de thrombose unilatérale des veines rénales associée à des lésions bilatérales de G.E.M. ont fait admettre à la plupart des auteurs que la thrombose serait plutôt la conséquence d'une G.E.M. préexistante, l'apparition du syndrome néphrotique amenant à faire le diagnostic (30 - 46 - 87 - 88 - 112 - 121). Cette association mérite d'être recherchée chez l'adulte, la thrombose pouvant être à l'origine d'une embolie mortelle. Il faut signaler encore que la G.E.M. serait la néphropathie la moins sujette aux récidives après transplantation.

Pour terminer ce chapitre, nous pouvons dire que l'existence des G.E.M. secondaires même si elles ne représentent qu'une petite minorité de l'ensemble des G.E.M. (10 à 15 %) sont d'un grand intérêt d'une part sur le plan pratique car la suppression d'un antigène exogène peut entraîner la guérison de la néphropathie, et d'autre part sur le plan théorique pour la compréhension de cette néphropathie à déterminisme immunologique.

Il est probable que le cadre des G.E.M. idiopathiques ira en se réduisant au fur et à mesure que les données immunopathologiques seront mieux connues.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté une série de 17 observations de G.E.M. diagnostiquées chez des enfants de 2 à 15 ans et suivies pendant une durée de 1 à 12 ans, en moyenne 4 ans. Nous confirmons qu'il s'agit d'une forme histologique non exceptionnelle parmi les glomérulopathies chroniques de l'enfant, définie par son aspect caractéristique en microscopie optique avec les colorations à l'argent et surtout en immunofluorescence qui permet le diagnostic précoce de la maladie, en montrant la présence constante de dépôts extra-membraneux d'Ig G dans la paroi des capillaires glomérulaires.

L'âge de début est très variable, un peu plus élevé que pour la néphropathie à lésions glomérulaires minimales. Il s'agit d'une glomérulopathie qui s'installe à bas bruit, découverte le plus souvent par un examen d'urine systématique qui révèle la protéinurie. Cette protéinurie est constante, variable d'un jour à l'autre chez un même malade, moyennement sélective. L'hématurie est très fréquente au début de la maladie et tend à disparaître au cours de l'évolution. L'H.T.A. initiale est exceptionnelle. Le syndrome néphrotique est présent dans les 2/3 des cas lors du diagnostic, rarement intense et généralement transitoire (il disparaît en quelques mois à un an). Sa persistance, sans rémission, serait un élément de mauvais pronostic.

Le pronostic apparaît généralement bon, en tout cas plus favorable que chez l'adulte avec un pourcentage de rémissions prolongées de la maladie dans près de 50 % des cas. Ces rémissions s'installent toujours très progressivement en plusieurs mois. Elles peuvent être complètes avec des cas de guérison définitive confirmée par l'histologie dans certaines observations de la littérature, ou incomplètes avec réapparition de la protéinurie avec ou sans rechute du syndrome néphrotique.

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très rare chez l'enfant (4 % dans la série de HABIB, 1 cas d'altération rapide des fonctions rénales dans notre série avec H.T.A.) mais il semble que l'évolution de la maladie puisse s'étaler sur plus de 20 ans et nous manquons sans doute de recul pour apprécier l'évolution à long terme. La grosseur dans les séries où elle a été étudiée, a un pronostic très favorable.

Les corticoïdes, les traitements immunosuppresseurs et l'INDOCID nous ont paru inefficaces et sources de complications iatrogènes importantes dans certains cas : à notre avis ils ne doivent pas être utilisés une fois que le diagnostic est établi, ou réservé à des formes d'évolution sévère, la thérapeutique se limitant au traitement symptomatique des oedèmes et du syndrome néphrotique s'il y a lieu.

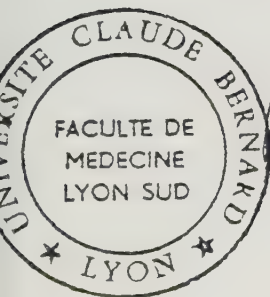
Il s'agit d'une glomérulopathie à déterminisme immunologique due au dépôt extra-membraneux d'immuns complexes circulants solubles. L'antigène a pu être identifié dans quelques circonstances qu'il convient de rechercher systématiquement par l'interrogatoire ou dans le bilan de la néphropathie qu'il s'agisse d'un antigène exogène (médicament, toxique, infection virale, antigène Australia, syphilis chez le petit enfant, etc...) ou endogène (Lupus, anticorps anti-membrane basale tubulaire, antigènes néoplasiques, etc...) en sachant que l'élimination de la source antigénique, si elle est possible, peut entraîner la guérison de la néphropathie.

--oOo§oOo--

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

P. Lafore *Montu*

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon-Sud



[Signature]
M. NORMAND

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 17 SEP. 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



[Signature]
D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- - - - -

- 1 - ABRAMS E. - FORLAND M. - SPARGO H.
Clinical pathologic correlations in idiopathic nephrotic syndrome with glomerular membranous change.
Lab. Invest. - 1968 - 18 - 317
- 2 - ABRAMOWICZ M. - BARNETT H.L. - ELDEMAN C.M. - GREIFFRER F. and all
Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome.
Lancet - 1970 - 1 - 959
- 3 - ADAMS D.A. - GORDON A. and MAXWELL M.H.
Azathioprine treatment of immunological renal disease.
J. A. M. A. - 1967 - 199 - 459
- 4 - ALOUSI M.A. - POST R.S. - HEYMANN W.
Experimental auto-immune nephrosis in rats - Morphogenesis of the glomerular lesions. Immunochemical and electron microscopic studies.
Am. J. Path. - 1969 - 54 - 47
- 5 - ANTOINE B. - NEVEU T. - BERGER J.
Applications de l'immunofluorescence en néphrologie - Quelques problèmes de méthodologie in "Actualités de l'Hôpital Necker".
Ed. Méd. Flam. - Paris - 1967 - 135
- 6 - BACON P.A. - TRIBE C.R. - Mac KENZIE J.C. and all
Penicillamine nephropathy in rheumatoid arthritis. A clinical, pathological and immunological study.
Q. J. M. - 1976 - 1 - 45
- 7 - BALDWIN D.S. - LOWENSTEIN J. - ROTHFIELD N.F. - GALLO G. and Mc CLOSKEY R.T.
The clinical course of proliferative and membranous forms of Lupus nephritis.
Ann. of Int. Med. - 1970 - 73 - 929

- 8 - BARIETY J. - SAMARCQ P. - LAGRUE G. - FRITEL D. - MILLIEZ P.
Evolution ultrastructurale favorable de deux cas de glomérulopathies primitives à dépôts extra-membraneux diffus.
Press. Méd. - 1968 - 76 - 2179
- 9 - BARIETY J. - LAGRUE G. - FRITEL D. - MILLIEZ P.
Les divers aspects ultrastructuraux des glomérulopathies dites extra-membraneuses.
J. Urol. Néphrol. - 1968 - 74 - 1002
- 10 - BARIETY J. - DRUET Ph. - LAGRUE G.
Glomérulopathies extra-membraneuses.
Press. Méd. - 1969 - 77 - 1457
- 11 - BARIETY J. - DRUET Ph. - LAGRUE G. - SAMARCQ P. - MILLIEZ P.
Les glomérulopathies extra-membraneuses. Etude morphologique en microscopie optique, électronique et en immuno-fluorescence.
Path. Biol. - 1970 - 18 - 5
- 12 - BARIETY J. - BARBIER M. - LAIGRE M.C.
Protéinurie et loase. Etude histologique optique et électronique d'un cas.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1967 - 118 - 1015
- 12 bis - BARIETY J. - DRUET P. - LALIBERTE F. - SAPIR C.
Glomerulonephritis with γ and 1.C globulin deposits induced in rats by mercuric chloride.
Am. J. Path. - 1971 - 65 - 293
- 13 - BARIETY J.
Glomérulonéphrites et maladies des complexes immuns.
Rev. Prat. - 1975 - 25 - 4169
- 14 - BARRATT T.M. - SOOTHILL J.F.
Controlled trial of cyclophosphamide in steroid sensitive relapsing nephrotic syndrome in childhood.
Lancet - 1970 - 2 - 479
- 15 - BELL E.T.
Renal disease.
Ind. Edit. - Lea and Febiger Ed. Philadelphia - 1950
- 16 - BEREGI E. - VARGA I.
Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material.
Clin. Nephrol. - 1974 - 2 - 215

- 17 - BERGER J. - NEVEU T. - MOREL-MAROGER L. - ANTOINE B.
Applications de l'immunofluorescence en néphrologie.
Localisation des immunoglobulines et du fibrinogène
dans les lésions glomérulaires in "Act. néphrologiques
de l'Hôpital Necker".
Ed. Méd. Flam. - Paris - 1967 - 161
- 18 - BERGER J. - YANEVA H. - ANTOINE B.
Applications de l'immunofluorescence à la pathologie rénale.
II - Etude immuno-histo-chimique des lésions glomérulaires.
J. Urol. Nephrol. - 1969 - 75 - 269
- 19 - BERNARD D. - SOBEL A. - HIRBEC G. - LAGRUE G.
Classification des néphropathies glomérulaires chroniques
primitives en dehors des maladies générales.
Rev. Prat. - 1977 - 27 - 3483
- 20 - BIHARI M. - KALEN R.J. - SPARGO H.
The course of membranous nephropathy in childhood.
Fifth international Congress of Nephrology - Mexico City -
1972 (Abstracts)
- 21 - BLACK D.A. - ROSE G. - BREWER D.B.
Controlled trial of prednisone in adult patients with the
nephrotic syndrome.
Brit. Med. J. - 1970 - 3 - 421
- 21 bis - BOHLE A. - EICHENSEHER N. - FISHBACH H.
Glomerulonephritis in children and adults
proceed. of 5th Congress of Nephrology - Mexico - 1972
- 22 - BOLTON W. - ATUK N. - STURGILL B. - WESTERVELT F.
Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with al-
ternate day steroids.
Am. J. Med. - 1977 - 62 - 60
- 23 - BRAUNSTEIN G.D. - LEWIS E.J. - GALVANEC E.G. and All.
The nephrotic syndrome associated with secondary syphilis :
an immune deposit disease.
Am. J. Med. - 1970 - 48 - 643
- 24 - BROYER M.
Les immunosuppresseurs en néphrologie pédiatrique.
Indications et résultats.
Arch. Franç. de Pédi. - 1977 - 34 - 788
- 25 - BRZOSKO W.G. - KRAWCZYNSKI K. - NAZAREWICZ T.
and all
Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface
antigen immune complexes in children.
Lancet - 1974 - 2 - 477

- 26 - CAMERON J.S.
Steroids for idiopathic membranous nephritis . Letter
to the editor.
New Eng. J. Med. - 1977 - 6 - 1
- 27 - CAMERON J.S.
Influence of treatment upon the natural history of glomerulonephritis.
Proc. of 6th Int. Congress of Nephrology - Florence -
1975 in Karger-Basel - 1976 - 492
- 28 - CAMERON J.S. - TROUNCE J.R.
Membranous glomerulonephritis and the nephrotic syndrome appearing during mersalyl therapy.
Guys. Hosp. Resp. - 1965 - 114 - 101
- 29 - CHAN W.C. and TSAO Y.C.
Diffuse membranous glomerulonephritis in children.
J. Clin. Path. - 1966 - 19 - 464
- 30 - CHAVAZ A. - MIGNON F. - MOREL-MAROGER L. et RICHET G.
Glomerulites extra-membraneuses à propos de 92 observations.
Schweiz. Med. Wschr. - 1977 - 107 - 899
- 30 bis - CHOPRA J.S. - MALLICK N.P.
Hyperlipoproteinaemias in nephrotic syndrome.
Lancet - 1971 - 1 - 317
- 31 - CHURG J. - HABIB R. - WHITE R.H.R.
Pathology of the nephrotic syndrome in children.
Lancet - 1970 - 1 - 1299
- 32 - CHURG J. - GRISHMAN E. - GOLDSTEIN M.H. and all
Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study, and classification based on renal biopsies.
N. Eng. J. Med. - 1965 - 272 - 165
- 33 - CHURG J. - GRISHMAN E.
Ultrastructure of immune deposits in glomeruli.
Ann. of Intern. Med. - 1972 - 76 - 479
- 35 - COMBES B. - SHOREY J. - STASTNY P. and all
Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen, antibody complexes in glomerular basement membrane.
Lancet - 1971 - 2 - 234

- 36 - COMTE J. - MIGNON M. - MOREAU G. - SUC J.M.
 Les anti-inflammatoires ont-ils une efficacité réelle dans le traitement des néphropathies glomérulaires ?
 "Act. Neph. Hop. Necker" - Ed. Med. Flam. 1970 - 313
- 37 - COSTANZA M.E. - PINN V. - SCHWARTZ R.S. - NATHANSON L.
 Carcinoembryonic antigen - antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome.
 New Eng. J. Med. - 1973 - 289 - 520
- 38 - COSBY R. - YAMAUCHI H. - LEE J.C. - HOPPER J.
 Tumor related renal lesions. Reversal following tumor excision.
 Clin. Res. - 1974 - 22 - 136
- 39 - COUSER W.G. - WAGONFELD J.B. - SPARGO H. - LEWIS E.J
 Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma.
 Amer. J. Med. - 1975 - 57 - 962
- 40 - CRAMP D.G. - MOORHEAD J.F. - WILLIS M.R.
 Disorders of blood lipids in renal disease.
 Lancet - 1975 - 1 - 672
- 41 - DENIS J. - MIGNON F. - RAMEE M.P. - MOREL-MAROGER L. RICHET G.
 Glomerulonéphrite extra-membraneuse associée aux tumeurs viscérales.
 Nouv. Press. Méd. - 1978 - 7 - 991
- 42 - DIXON F.J.
 The pathogenesis of glomerulonephritis.
 Editorial. Amer. J. Med. - 1968 - 44 - 493
- 43 - DIXON F.J. - WILSON C.B. - MARQUAR DT.H.
 Les glomerulonéphrites immunologiques expérimentales.
 in "Act. Neph. Hôp. Necker" - Ed. Flam. - Paris - 1971 - 7
- 44 - DONADIO J.V. - HOLLEY K.E. - ANDERSON C.F. and all
 Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy.
 Kid. Int. - 1974 - 6 - 431
- 45 - DRUMMOND K.M. - MICKAEL A.F. - GOOD R.A. - VERNIER R.
 The nephrotic syndrome of childhood. Immunological, clinical and pathologic correlations.
 J. Clin. Invest. - 1966 - 45 - 620

- 46 - DUCROT H. - TSOMI C. - JUNGERS P. - DE MONTERA H. HINGLAIS N. - GIROMINI M.
 Etude anatomo-clinique des glomérulonéphrites extra-membraneuses.
 in "Act. Nephrol. Hôp. Necker" - Ed. Med. Flam. - Paris - 1969 - 115
- 47 - DUKES N.G.
 INDOMETACIN.
 Side effects of drugs - annual - 2 - 1978
 Excrepta Medica - p. 105
- 48 - EAGEN J.W. - LEWIS M.G.
 Glomerulopathy of neoplasia.
 Kid. Int. - 1977 - 1 - 297
- 49 - EDGINGTON T.S. - GLASSOCK R.J. - DIXON F.J.
 Autologous immune complexe pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis.
 Science - 1967 - 155 - 1432
- 50 - EHRENREICH T. - PORUSH J.G. - CHURG J. and al
 Treatment of idiopathic membranous nephropathy.
 New Eng. J. Med. - 1976 - 295 - 741
- 51 - EHRENREICH T. - CHURG J.
 Pathology of membranous nephropathy.
 in Path. annual Ed. by S.C. Sommers Appleton NY - 1968 - 145
- 51 bis - EHRENREICH T. - PORUSH J.G. - CHURG J. - GLABMAN S. - GOLDSTEIN M.H. and al
 Membranous nephropathy. Classification, natural history, pathology and treatment.
 Abstracts of free communications 338
 VIth Int. Congress of nephrology - Florence - 1975 - Luigi Ed. - Parma Bologna - 1975
- 52 - ERWIN D.T. - DONADIO J.V. - HOLLEY K.E.
 The clinical course of idiopathic membranous nephropathy.
 Mayo Clinic. Proc. - 1973 - 48 - 697
- 53 - EVANS D.G.
 Pathogenesis of membranous glomerulonephritis.
 Lancet - 1974 - 1 - 1143
- 54 - FAIRLEY K.F. - BARRIE J. - JOHNSON W.
 Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy.
 Lancet - 1972 - 1 - 568

- 55 - FORLAND M. - SPARGO B.H.
Clinicopathologic correlations in idiopathic nephrotic syndrome with membranous nephropathy.
Nephron - 1969 - 6 - 498
- 56 - FRANKLIN W.A. - JENNINGS R.B. - EARLE D.P.
Membranous glomerulonephritis. Long term serial observations on clinical course and morphology.
Kid. Int. - 1973 - 4 - 36
- 57 - FREYCON M.T.
Glomerulonephrite extra-membraneuse avec anticorps anti-membrane basale tubulaire circulants.
Communication personnelle.
- 58 - GAMBLE C.N. - REARDON J.B.
Immunopathogenesis of syphilitic glomerulonephritis. Elution of antitreponemal antibody from glomerular immune complexe deposits.
N. Eng. J. Med. - 1975 - 292 - 449
- 58 bis - GLASSOCK R.J.
The treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults.
Proceed of the VIIth Int. Congress of Nephrology
Montreal - 1978 - KARGER-BASEL - 425
- 59 - GAULTIER M. - FOURNIER E. - GERVAIS F. - MOREL-MAROGER L. and al
Deux cas de syndrome néphrotique dans une fabrique de thermomètres.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris - 1968 - 119 - 47
- 59 bis - GLASSOCK R.J. - EDGINGTON T.S. - WATSON J. and DIXON F.
Autologous immune complexe nephritis induced with renal tubular antigen.
J. Exp. Med. - 1968 - 127 - 573
- 60 - GLUCK M.C. - GALLO G. - LOWENSTEIN J. - BALDWIN DS.
Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathological features.
Ann. Int. Med. - 1973 - 78 - 1
- 61 - GUESPRY P. - LENOIR G. - BROYER M.
Action à long terme des immunosuppresseurs sur la fonction de reproduction.
Arch. Franç. de Péd. - 1977 - 34 - 792

- 61 bis - DE GENNES J.L.
Traitement des hyperlipidémies en pratique courante.
Conc. Méd. - 1979 - 23 - 3883
- 62 - HABIB R. - KLEINKNECHT C. - ROYER P.
Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant.
Arch. Franç. de Péd. - 1971 - 28 - 277
- 63 - HABIB R. - KLEINKNECHT C. - GUBLER M.C.
Extra-membranous glomerulonephritis in children.
Report of 50 cases.
J. of Ped. - 1973 - 82 - 754
- 64 - HABIB R.
Classification and clinicopathologic correlations of
glomerular nephropathy.
Schweiz.-Med.Wsch. - 1975 - 105 - 1749
- 65 - HAMBURGER J. - BACH J.F. - HINGLAIS N. - NOEL LH
and all
Reflections on the classification of glomerulonephritis.
proceed of the 6th Int. Congress of Nephrology -
Florence 1975 - Karger-Basel - Ed. - p. 49
- 66 - HENDRICKS R.G. - ADENIYI A. - EDINGTON G. -
GLASGOW E.F. - WHITE RH.R. and all
Quartan malarial nephrotic syndrome.
Lancet - 1972 - 1 - 1143
- 67 - HILL LL. - SINGER D.B. - FALLETTA E. - STASNEY R.
Nephrotic syndrome in congenital syphilis immunopathy.
Pediatrics - 1972 - 49 - 260
- 68 - JAFFE I.A. - TRESER G. - SUSUKI Y. - EHRENREICH T.
Nephropathy induced by D-Penicillamine.
Ann. Intern. Med. - 1968 - 69 - 549
- 69 - JOACHIM G.R. - CAMERON J.S. - SCHWARTZ M. -
BECKER E.L.
Selectivity of protein excretion in patients with the
nephrotic syndrome.
J. Clin. Invest. - 1964 - 43 - 2332
- 70 - JONES D.B.
Nephrotic glomerulonephritis.
Am. J. Pathol. - 1957 - 33 - 313

- 71 - KALLEN R.J. - LEE S.K. - ARONSON A.G. and SPARGO B.H.
Idiopathic membranous glomerulopathy preceeding the
emergence of systemic Lupus erythematosus in two
children.
J. Ped. - 1977 - 90 - 72
- 72 - KALLEN R.J. - BIHARI M. and SPARGO B.H.
The course of membranous nephropathy in childhood.
Clin. Res. - 1973 - 21 - 324 (abst.)
- 73 - KATZ A. - LITTLES A.H.
Gold nephropathy.
Arch. Path. - 1973 - 96 - 133
- 73 bis - KIBUKAMUSOKE J.W. - DAVIES D.R. - HUH M R S.
Membranous nephropathy due to skin lightening cream.
Brit. Med. J. - 1974 - 2 - 646
- 74 - KAUFMANN R. - DE GRAEFF J. - BRUTEL dela RIVIERE G.
VAN ES L.
Unilateral vein thrombosis and nephrotic syndrome.
Am. J. Med. - 1976 - 60 - 1048
- 75 - KLASSEN J. and Coll.
Evolution of membranous nephropathy into anti-glome-
rular basal membrane glomerulonephritis.
New Eng. J. Med. - 1974 - p. 1340
- 76 - KLEINKNECHT C. - LEVY M. - GAGNADOUX M.F. - HABIB R.
Glomérulonéphrites extra-membraneuses de l'enfant avec
manifestations extra-rénales.
J. Urol. Nephrol. - 1977 - 83 - 315
- 77 - KOHLER P.F. - CRONIN R.E. - HAMMOND W.S. - OLIN D. -
CARR R.I.
Chronic membranous glomerulonephritis caused by
hepatitis B-antigen-antibody immune complexes.
Ann. Int. Med. - 1974 - 81 - 448
- 78 - LAGRUE G. - BERNARD D. - BARIETY J. - DRUET P. -
GUENEL J.
Traitement par le chlorambucil et l'azathioprine dans
les glomérulonéphrites primitives. Résultats d'une étude
contrôlée.
J. Urol. Nephrol. - 1975 - 81 - 655

- 79 - LAGRUE G. - SOBEL A. - BERNARD D.
 Indications thérapeutiques et pronostic des diverses
 néphropathies glomérulaires primitives.
 Rev. Prat. - 1977 - 27 - 51
- 80 - LAGRUE G. - BARIETY J. - DRUET P. et STERNBERG M.
 Immunopathologie des glomérulonéphrites expérimentales
 et humaines.
 Gaz. Méd. de F. - 1971 - 78 - 5163
- 81 - LAGRUE G.
 Antigène Australia et glomérulonéphrites.
 Nou. Press. Méd. - 1974 - 3 - 1870
- 81 bis - LAGRUE G. - SOBEL A. - BERNARD D.
 Pathogénie des néphropathies glomérulaires primitives.
 Revue Prat. - 1977 - 51 - 3441
- 82 - LEE G.C. - YAMAUCHI H. - HOPPER J.
 The association of cancer and the nephrotic syndrome.
 Ann. Intern. Méd. - 1966 - 64 - 41
- 83 - LEGRAIN M. - SALAH H. - BEAUFILS H. and Coll.
 Pronostic des glomerulonephrites chroniques primitives
 de l'adulte.
 Séminaires d'urologie-néphrologie - 1977 - Masson Ed.
- 84 - LERALLUT A.
 Glomerulonéphrite extra-membraneuse avec anticorps
 circulants anti-membrane basale tubulaire et alvéolaire.
 Thèse - Paris - Necker - 1978
- 85 - LEWIS M.G. - LOUGHRIDGE L.W. - PHILLIPS T.M.
 Immunological studies in nephrotic syndrome associated
 with extra-renal malignant disease.
 Lancet - 1971 - 2 - 134
- 86 - LIBIT S.A. - BURKE B. - MICHAEL A.F. - VERNIER R.L.
 Extramembranous glomerulonephritis in childhood.
 Relationship to systemic Lupus erythematosus.
 J. Ped. - 1976 - 88 - 394
- 87 - LLACH F. - ARIEFF A.I. - MASSRY S.G.
 Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A pros-
 pective study of 36 adult patients.
 Ann. Intern. Med. - 1975 - 83 - 8

- 88 - LLACH F. - KOFFLER A. - FINCK G. - MASSRY S.G.
On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome.
Arch. Int. Med. - 1977 - 137 - 333
- 89 - Medical Research Council Working Party
Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease.
Brit. Med. J. - 1971 - 2 - 239
- 90 - MOREL-MAROGER L. - LEATHEM A. and RICHT G.
Glomerular abnormalities in non systemic disease : relationship between light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimen.
Am. J. Med. - 1972 - 53 - 170
- 91 - MURPHY W.M. - DEODHAR S.D. - Mc CORMACK L.J.
Immunopathologic studies in membranous glomerulopathy (69 cases).
Lab. Invest. - 1972 - 26 - 486
- 92* - NARUSE T. - KITAMURA K. - MIGAKAWA Y. - SHIBATA S.
Deposition of renal tubular epithelial antigen along the glomerular capillary walls of patients with membranous glomerulonephritis.
J. Immunol. - 1973 - 110 - 1163
- 93 - NOEL L.H. - ZANETTI M. - DROZ D. and BARBANEL C.
Long term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients.
Am. J. Med. - 1979 - 66 - 82
- 94 - OBLING H. - GREIFER I. - BENETT B.P. - BERNSTEIN J. SPITZER A.
Idiopathic membranous nephropathy in children.
Kid Int - 1973 - 3 - 381
- 95 - O. REGAN S. - SMITH M. - DRUMMOND K.N.
Antigens in human immune complexes nephritis.
Clin. Nephrol. - 1976 - 6 - 4
- 96 - OZAWA
Endogenous immune complexes nephropathy associated with malignancy.
Q. J. Med. - 1975 - 44 - 523

- 97 - PENNISI A.G. - GRUSHKIN C.M. - LIEBERMAN E.
Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome.
Pediatrics - 1976 - 57 - 948
- 98 - PERIEDES A.M. - MALASIT T.P. - MORLEY A.R. - WILKINSON R. and all
Idiopathic membranous nephropathy.
Q. J. Med. - 1976 - 46 - 163
- 99 - PETERS D.K. - LACHMANN P.J.
Immunity deficiency in the pathogenesis of glomerulonephritis.
Lancet - 1974 - 1 - 58
- 100 - POLLAK W.E. - ROSEN S. - PIRAL C.I. - MUEHRCKE R.C
Natural history of lioïd nephrosis and of membranous glomerulonephritis.
Ann. Int. Med. - 1968 - 69 - 1171
- 101 - RASTOGI S.P. - HART-MERCER J. - KERR DNS
Idiopathic membranous glomerulonephritis in adults : remission following steroid therapy.
Q. J. Med. - 1969 - 38 - 335
- 102 - RAKOTOARIVONY J. - ORFILAC C. - BARBUS P. - MAHIEU P. MUH J.P. et SUC J.M.
Nephropathies induites par les anticorps dirigés contre les membranes basales tubulaires chez le lapin.
J. Urol. Nephrol. - 1979 - 85 - 288
- 103- Report of the international study of kidney disease in children
Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome.
Lancet - 1974 - 2 - 423
- 104 - RICHARD-MENDES - DUPONT E. - HAMERS R.
Nephrotic syndrome in bronchogenic carcinoma. Report of two cases with immunochemical studies.
Clin. Nephrol. - 1974 - 2 - 245
- 105 - ROGER P.
Les glomerulopathies extra-membraneuses mercurielles.
Thèse - Paris - 1975
- 106 - ROYER P. - HABIB R. - MATHIEU H. - BROYER M.
Néphrologie pédiatrique
2e Ed. Flam. Méd. - Paris - 1975

- 107 - ROW P.G. - CAMERON J.P. - TURNER D.R. and all
Membranous nephropathy. Long term follow up and associated with neoplasia.
Q. J. Med. - 1975 - 45 - 207
- 108 - THAUNAT M.J.
Evolution clinique, fonctionnelle et histologique de la glomerulite extra-membraneuse primitive.
Thèse - Lyon - 1972
- 109 - TORNROTH T. - SKIFVANS B.
Gold nephropathy prototype of membranous glomerulonephritis.
Am. J. Path. - 1974 - 75 - 573
- 110 - TUBS R. - VALENZUCKA R. - Mc CORMACK L. POHL M. BARENBERG S.
Gold nephropathy
New. Eng. J. Med. - 1977 - 296 - 1413
- 110 bis - TUNG KSK. - BLACK W.C.
Association of renal glomerular and tubular immune complex disease and tubular basal membrane antibody.
Lab. of Invest. - 1975 - 32 - 696
- 111 - UNIN C. - SOAVE F.
Association of nephrotic syndrome and nephroblastoma in sibling.
Ann. Ped. - 1964 - 203 - 29
- 112 - SCHWARTZ M. - LEWIS E.J.
Immunopathology of the nephrotic syndrome associated with renal vein thrombosis.
Am. J. Med. - 1973 - 54 - 528
- 113 - SHENADEH I. - DEMERS L. - ABT. A. - Schoolwerth A.
Indomethacin and the nephrotic syndrome.
J. A. M. A. - 1979 - 41 - 1264
- 114 - SOBEL A. - LAGRUE G.
Exploration immunologique des néphropathies glomérulaires primitives.
Séminaires d'Urologie-Néphrologie - 1977 -
Masson Ed. - p. 162
- 114 bis - STEINBERG A. - PLOTZ P. - WOLFF S. and all
Cytotoxic drugs in treatment of non malignant diseases.
Ann. Int. Med - 1972 - 76 - 619

- 115 - STEINMULLER A.
De novo definition of extra-membranous glomerulo-
nephritis.
Clin. Nephrol. - 1978 - 6-210
- 116 - WAKASHIN Y. - WAKASHIN M. - IESATA K. and all
Clinical investigation of membranous nephropathy induced
by deposition of renal tubular epithelial antigen-antibody
complexes.
Abstracts of free communications - 428
VIth Intern. Cong. of Nephrol. - Florence - 1975
Luigi Ed. - Parma - Bologna - 1975
- 117 - WARD P. - KIBUKAMUSOKE J.
Evidence of soluble immune complexes in the patho-
genesis of glomerulonephritis of quartan malaria.
Lancet - 1969 - 1 - 283
- 118 - WEST C.D.
Extramembranous glomerulonephritis (membranous
glomerulopathy).
J. Ped. - 1973 - 82 - 902 - Editorial
- 119 - WHITE RHR - GLASGOW E.F. - MILLS R.J.
Clinicopathological study of nephrotic syndrome in
childhood.
Lancet - 1970 - 1 - 1353
- 120 - ZANETTI M. - NOEL L.H. - BARBANEL C. - DROZ D.
Biopsies rénales itératives chez des patients atteints
de glomérulonéphrite extra-membraneuse.
J. Urol. Néphrol. - 1978 - 84 - 355
- 121 - ZECH P.
Thrombose veineuse rénale de l'adulte.
Schw. Med. Wschr - 1975 - 105 - 398
- 122 - ZECH P. - REVILLARD J.P.
Néphrologie clinique.
Simep Ed. - 1978

